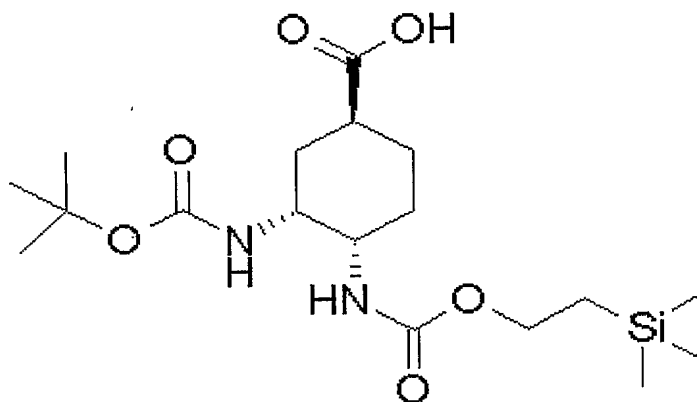


0 : 1) にて精製し、標題化合物 (390 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.54–2.30 (6H, m), 2.90–3.07 (1H, m), 3.97–4.08 (1H, m), 4.15–4.30 (1H, m), 4.91–5.10 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.98–8.11 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 464 ($M+H$) $^+$.

[参考例 557] (1S, 3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] –4– ({ [2– (トリメチルシリル) エトキシ] カルボニル} アミノ) シクロヘキサンカルボン酸



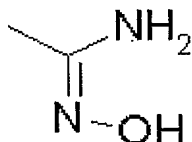
参考例 141 で得た化合物 (4.20 g), 10%パラジウム炭素触媒 (1.0 g) およびエタノール (100 ml) の混合物を水素雰囲気下, 室温で5時間攪拌した。触媒を濾去した後, 減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジオキサン (50 ml), 水 (50 ml) およびトリエチルアミン (2.09 ml) を加えて氷冷した。この混合物に1–[2– (トリメチルシリル) エトキシカルボニルオキシ] ピロリジン–2, 5–ジオン (2.85 g) を加えて室温で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し, 残渣に酢酸 エチル エステルおよび10%クエン酸水溶液を加えて分液した。油層を飽和食塩水, 炭酸水素ナトリウム水溶液

および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、淡黄色油状物（4.46 g）を得た。この油状物のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液に水（10 ml）および水酸化リチウム（479 mg）を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣に酢酸 エチル エステルおよび10%クエン酸水溶液を加えて分液した。油層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた無色粉末をヘキサンで洗浄し、標題化合物（3.51 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (9H, s), 0.97 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.46 (9H, br. s), 1.52–2.22 (6H, m), 2.47 (1H, br. s), 3.68 (1H, s), 3.97–4.24 (3H, m), 4.69 (0.5H, br. s), 4.95 (0.5H, br. s), 5.18 (0.5H, br. s), 6.42 (0.5H, br. s).

MS (ESI) m/z : 401 (M-H^-).

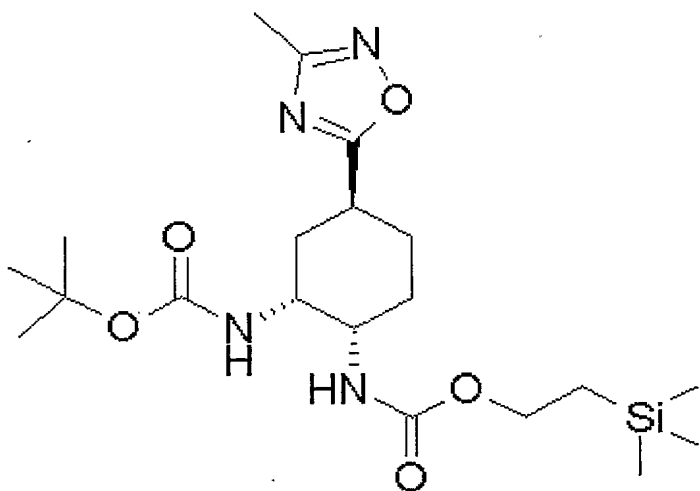
[参考例558] N-ヒドロキシアセトアミジン



ヒドロキシアミン（50%含水，661 mg）をアセトニトリル（10 ml）に溶解し，60℃で終夜攪拌した。減圧下，溶媒を留去し，得られた無色粉末をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物（673 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62 (3H, s), 5.33 (2H, br. s), 8.66 (1H, br. s).

[参考例559] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–(3-メチル–1, 2, 4-オキサジアゾール–5-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 2–(トリメチルシリル)エチル エステル

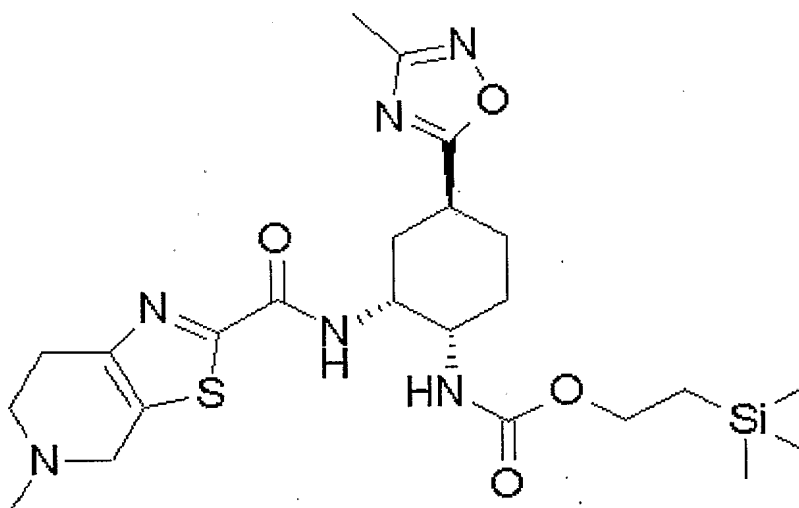


参考例 557 で得た化合物 (201 mg) および参考例 558 で得た化合物 (37 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) に懸濁し、この懸濁液に 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (115 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。続いてこの反応液にモレキュラーシーブ (MS-4A, 粉末, 1.0 g) を加えて終夜加熱還流した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、標題化合物 (96.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.60-1.83 (2H, m), 1.87-2.28 (4H, m), 2.38 (3H, s), 3.04 (1H, br. s), 3.76 (1H, br. s), 4.07-4.22 (3H, m), 4.72 (1H, br. s), 5.14 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 341 ($\text{M-Boc}+2\text{H}$)⁺.

[参考例 560] (1S, 2R, 4S)-4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル)エチル エステル



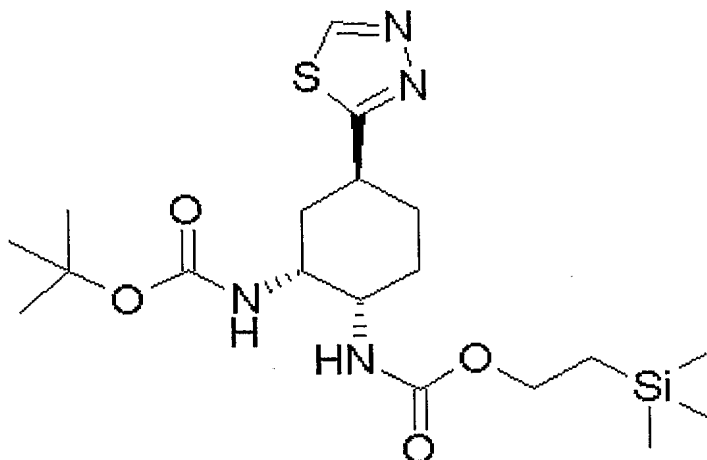
参考例 559 で得た化合物 (96.5 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、この溶液に室温でパラトルエンスルホン酸 (45.8 mg) を加えた。反応液を 60℃ に加熱し終夜攪拌した。室温まで放置した後、減圧下溶媒を留去して無色粉末を得た。この粉末に参考例 10 で得た化合物 (67 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を加えた。この溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (44.5 mg) および 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (84 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣に塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 3 : 47) で精製し、標題化合物 (110 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.02 (9H, s), 0.97 (2H, dd, J=9.9, 7.0 Hz), 1.57-1.72 (1H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.06-2.37 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.84-2.89 (2H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.76 (2H, br. s), 3.85-3.94 (1H, m), 4.14 (2H, dd, J=9.9, 7.0 Hz), 4.60-4.69 (1H, m), 5.23 (1H, d, J=7.6 Hz).

z), 7.41 (1H, d, J=8.3 Hz).

MS (ESI) m/z: 521 (M+H)⁺.

[参考例561] (1S, 2R, 4S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロヘキシル
カルバミン酸 2 - (トリメチルシリル) エチル エステル



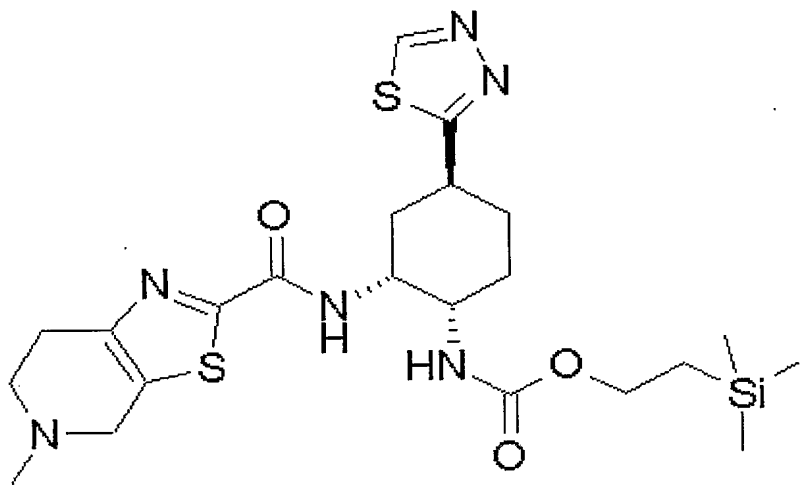
参考例557で得た化合物 (1.0 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、この溶液にギ酸ヒドラジド (149 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (335 mg) および1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (713 mg) を順次加えて室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸 エチル エステルおよび10%クエン酸水溶液を加えて分液した。油層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し無色粉末 (1.12 g) を得た。この粉末にトルエン (50 ml) およびローソン試薬 (2.0 g) を室温で加えた後、1時間加熱還流した。室温まで放置し、この溶液にシリカゲルを加えて減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→0:1) で精製し、標題化合物 (511 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.04 (9H, s), 0.99 (2H, t, J

=8.4 Hz), 1.46 (9H, s), 1.59–1.85 (2H, m), 1.91–2.02 (1H, m), 2.05–2.14 (1H, m), 2.18–2.27 (1H, m), 2.29–2.40 (1H, m), 3.31–3.44 (1H, m), 3.69–3.86 (1H, m), 4.09–4.23 (3H, m), 4.71–4.93 (1H, m), 5.07–5.34 (1H, m), 9.05 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 443 (M+H)⁺.

[参考例562] (1S, 2R, 4S)–2–{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}–4–(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル)エチル エステル



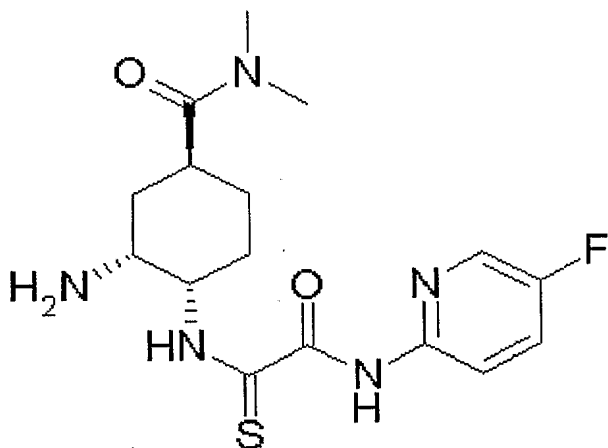
参考例560に記載された方法と同様にして、参考例561で得た化合物をパラトルエンスルホン酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.03 (9H, s), 0.97 (2H, t, J=8.5 Hz), 1.63–1.75 (1H, m), 1.81–1.93 (1H, m), 2.01–2.22 (2H, m), 2.25–2.37 (1H, m), 2.42–2.51 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.81–2.89 (2

H, m), 2.92–2.99 (2H, m), 3.47–3.57 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.86–3.96 (1H, m), 4.14 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.61–4.69 (1H, m), 5.21–5.28 (1H, m), 7.41–7.53 (1H, m), 9.06 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 523 ($M+H$)⁺.

[参考例563] (1S, 3R, 4S)–3–アミノ–4–({2–[(5–フルオロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソエタンチオイル}アミノ)–N, N–ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩



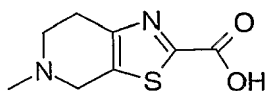
参考例427で得た化合物(73.3g)のジオキサン(350ml)–メタノール(200ml)懸濁液に、4規定塩酸–ジオキサン溶液(350ml)を5分間で滴下し、氷水下で10分間攪拌後、室温で2時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジオキサン、テトラヒドロフランで共沸後、乾燥し、標題化合物(76.4g)を得た。

¹H–NMR (DMSO–d₆) δ : 1.34–1.55 (1H, m), 1.64–1.84 (3H, m), 1.97–2.11 (1H, m), 2.11–2.30 (1H, m), 2.80 (3H, br. s), 3.06 (3H, br. s), 3.20–3.58 (1H, m), 3.91–4.07 (1H, m), 4.22–4.42 (1H, m), 7.74–7.91 (1H, m), 8.00–8.16 (1H, m), 8.25–8.60 (4H, m), 10.64 (1H, d, J

=11.9 Hz), 10.89–10.99 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 367 (M+H)⁺.

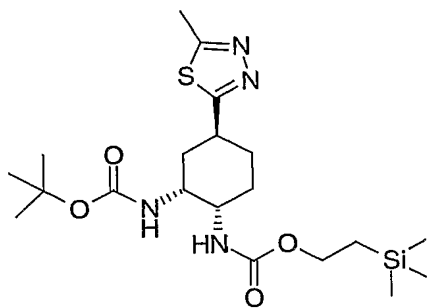
[参考例564] 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩



参考例10で得た化合物(3.00g)に、1規定塩酸エタノール溶液(36ml)を加え、室温で1時間攪拌した。析出している結晶をろ過し、エタノール(9ml)で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物(2.76g)を得た。

¹H-NMR (D₂O) δ: 4.82–4.88 (1H, d, J=16.0 Hz), 4.51–4.57 (1H, d, J=16.0 Hz), 3.88–3.96 (1H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 3.22–3.33 (2H, m), 3.15 (3H, s).

[参考例565] (1S, 2R, 4S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル)エチル エステル

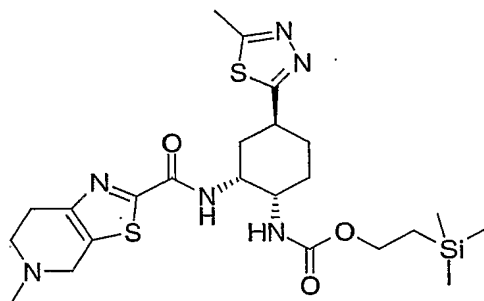


参考例561に記載した方法と同様にして、参考例557で得た化合物をアセトヒドラジドと縮合し、ローソン試薬と反応させた後、加熱して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.61–1.75 (1H, m), 1.80–2.00 (3H, m), 2.11–2.20 (1H, m), 2.22–2.31 (1H, m), 2.75 (3H, s), 3.17–3.32 (1H, m), 3.61–3.88 (1H, m), 4.07–4.22 (3H, m), 4.82 (1H, br. s), 5.24 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 457 ($M+H$) $^+$.

[参考例566] (1S, 2R, 4S)–2–{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}–4–(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル)エチル エステル



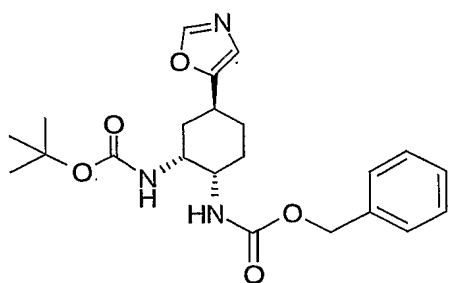
参考例560に記載された方法と同様にして、参考例565で得た化合物をパラトルエンスルホン酸で処理し、脱保護後、参考例564で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (9H, s), 0.97 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.59–1.73 (1H, m), 1.74–1.87 (1H, m), 1.97–2.08 (1H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.20–2.31 (1H, m), 2.36–2.45 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.35–3.49 (1H, m)

, 3.73 (2H, br. s), 3.89 (1H, br. s), 4.14 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.58–4.69 (1H, m), 5.29 (1H, br. s), 7.47 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 537 (M+H)⁺.

[参考例567] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–(1,3-オキサゾール–5-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

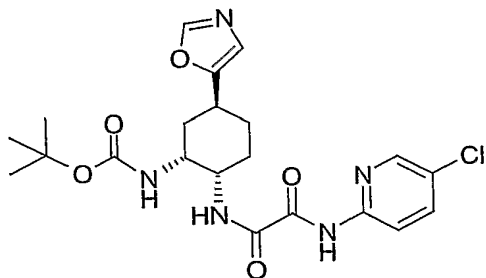


キノリン (8.00 ml) と p-トルエンスルホニルクロリド (4.84 g) の混合物に、減圧下 75℃ で N-メチルホルムアミド (0.99 ml) を滴下した。生じた気体をリービッヒ冷却管で冷却し液体とし、−78℃ に冷却したナスフラスコに回収してメチルイソシアニド (553 mg) を得た。メチルイソシアニド (349 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に窒素雰囲気下、−78℃ で n-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 6.95 ml) を加え 15 分間攪拌した。反応液に参考例 141 で得た化合物 (1.02 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を −78℃ で滴下し、30 分間攪拌した。反応液を 0℃ に昇温し、15 分間攪拌した後、再び −78℃ に冷却し酢酸 (0.62 ml) を加えた。反応液を 0℃ で更に 45 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣を、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン = 1 : 49 → 3 : 97) にて精製し、標題化合物 (663 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.50–2.20 (6H, m), 2.75–2.88 (1H, m), 3.69–3.81 (1H, m), 4.19–4.23 (1H, m), 4.65–4.84 (1H, m), 5.05–5.18 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.30–7.45 (6H, m), 7.77 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例568] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–5–(1, 3–オキサゾール–5–イル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



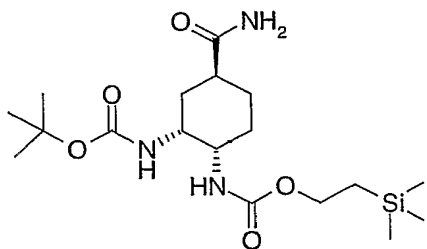
参考例552に記載された方法と同様にして、参考例567で得た化合物を脱保護後、参考例266で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.53–1.68 (1H, m), 1.70–1.92 (2H, m), 1.94–2.24 (3H, m), 2.78–2.95 (1H, m), 3.94–4.05 (1H, m), 4.16–4.30 (1H, m), 4.88–5.04 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s), 7.95–8.10 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.74 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例569] (1S, 2R, 4S)–4–(アミノカルボニル)–2–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 2–(

トリメチルシリル) エチル エステル

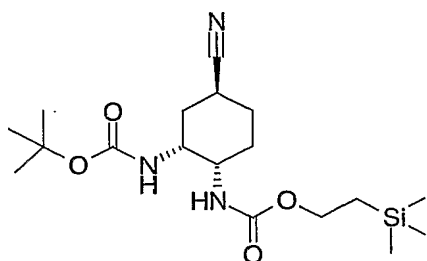


参考例 1 4 3 と同様にして、参考例 5 5 7 で得た化合物と塩化アンモニウムを縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.97 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.62–2.07 (6H, m), 2.33 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 4.00–4.21 (3H, m), 4.93 (1H, br. s), 5.15 (1H, br. s), 5.60 (1H, br. s), 5.75 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 302 (M-Boc^+).

[参考例 5 7 0] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]–4–シアノシクロヘキシルカルバミン酸 2–(トリメチルシリル) エチル エステル



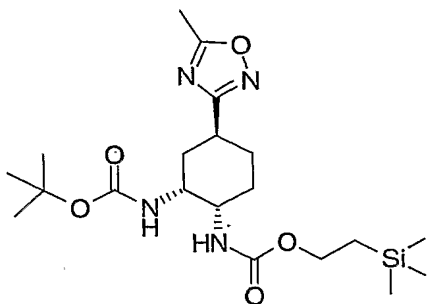
参考例 5 6 9 で得た化合物 (1.48 g) およびトリエチルアミン (1.04 ml) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、この溶液に氷冷下、無水トリフルオロ酢酸 (0.790 ml) を加えた。室温で一時間攪拌した後、この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加

えて固化し、標題化合物 (1.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.01 (9H, s), 0.91 (2H, dd, $J=9.0, 7.1\text{ Hz}$), 1.38 (9H, s), 1.48–1.64 (3H, m), 1.65–1.77 (1H, m), 1.81 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.03 (1H, br. s), 3.62 (1H, br. s), 3.78 (1H, br. s), 4.02 (2H, dd, $J=9.0, 7.1\text{ Hz}$), 6.54 (1H, br. s), 6.74 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 406 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 328 ($\text{M}-t\text{Bu}^+$), 284 ($\text{M}-\text{Boc}^+$).

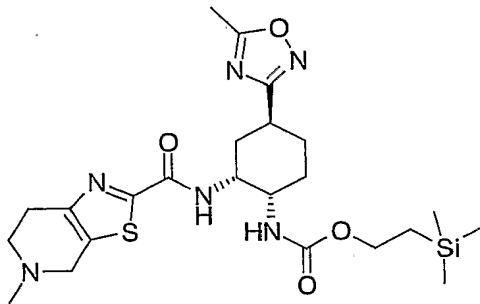
[参考例571] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–4–(5–メチル–1, 2, 4–オキサジアゾール–3–イル)シクロヘキシルカルバミン酸 2–(トリメチルシリル)エチル エステル



参考例550に記載した方法と同様にして、参考例570で得た化合物をヒドロキシルアミンと反応させ、ついでオルト酢酸トリメチルを用いて環化反応に付し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.98 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 1.35–2.18 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.81–2.96 (1H, m), 3.65–3.79 (1H, m), 4.05–4.23 (3H, m), 4.65–4.83 (1H, m), 5.10–5.30 (1H, m).

[参考例 572] (1S, 2R, 4S) - 4 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - { [(5 - メチル - 1 - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシルカルバミン酸 2 - (トリメチルシリル) エチル エステル

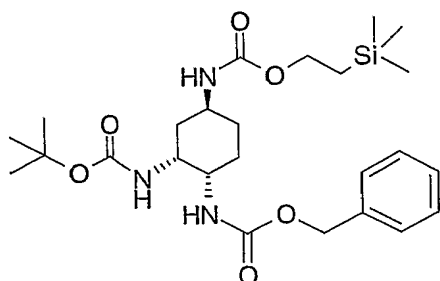


参考例 560 に記載した方法と同様にして、参考例 571 で得た化合物をパラトルエンスルホン酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (9H, s), 0.96 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 1.52–1.66 (1H, m), 1.73–1.90 (1H, m), 2.00–2.29 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.85–3.11 (5H, m), 3.73–3.93 (3H, m), 4.13 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.59–4.68 (1H, m), 5.15–5.26 (1H, m), 7.34–7.45 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 573] (1S, 2R, 4S) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - ({ [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] カルボニル } アミノ) シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

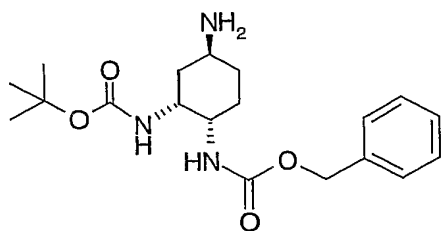


参考例 142 で得た化合物 (3.14 g) のトルエン (60 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.67 ml) とアジ化ジフェニルホスホリル (2.06 ml) を加えて 80°C にて 2 時間攪拌した。室温に冷却し、トリメチルシリルエタノール (4.59 ml) を加えて 90°C で 16 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下濃縮し酢酸エチルエステルに溶解した。この溶液を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (塩化メチレン：メタノール = 50 : 1) で精製し、得られた固体にヘキサンを加えて濾取し、標題化合物 (2.72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.91–1.01 (2H, m), 1.23–1.64 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.90–2.08 (3H, m), 3.51–3.75 (2H, m), 4.04–4.18 (3H, m), 4.49 (1H, br. s), 4.78 (1H, br. s), 5.03–5.14 (2H, m), 5.36 (1H, br. s), 7.28–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 508 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 574] (1S, 2R, 4S)–4–アミノ–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

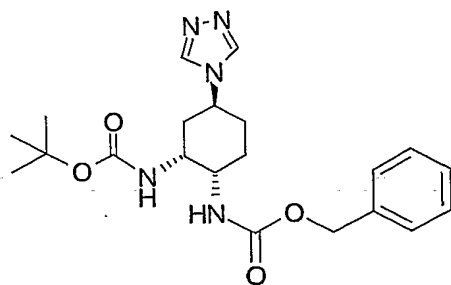


参考例 573 で得た化合物 (1.02 g) のテトラヒドロフラン (6.0 ml) 溶液に 1 規定テトラブチルアンモニウム テトラヒドロフラン溶液 (6.0 ml) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール：濃アンモニア水 = 100 : 10 : 1) で精製し、標題化合物 (660 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19–1.63 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.80–2.06 (3H, m), 2.79–2.91 (1H, m), 3.63–3.72 (1H, m), 4.11 (1H, br. s), 4.68 (1H, br. s), 5.03–5.14 (2H, m), 5.27 (1H, br. s), 7.28–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 363 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[参考例 575] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)–4–(4H–1, 2, 4–トリアゾール–4–イル) アミノ] シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



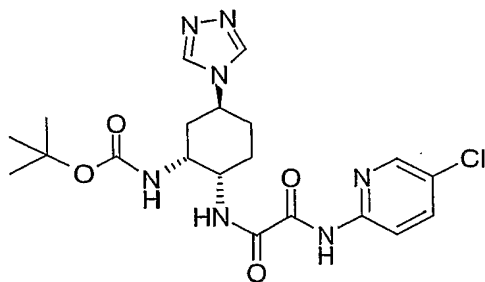
参考例 574 で得た化合物 (182 mg) のピリジン (3.0 ml) 溶液に 1,

2-ジホルミルヒドラジン (154 mg)、トリエチルアミン (0.464 ml) およびクロロトリメチルシラン (0.952 ml) を加え、80°Cで6時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=30：1→10：1) で精製し、標題化合物 (127 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.54–1.91 (3H, m), 1.91–2.15 (2H, m), 2.21 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 2.37 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 3.82 (1H, br. s), 4.24 (1H, br. s), 4.36 (1H, br. s), 5.05–5.16 (2H, m), 5.35 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.30–7.40 (5H, m), 8.26 (2H, s).

MS (ESI) m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[参考例576] (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル



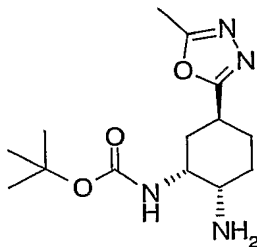
参考例552に記載された方法と同様にして、参考例575で得た化合物を脱保護後、参考例266で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.60–1.98 (

2H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.36–2.45 (1H, m), 4.03–4.13 (1H, m), 4.37 (1H, br. s), 4.47 (1H, br. s), 5.42 (1H, br. s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, br. s), 8.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31–8.33 (3H, m), 9.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 464 ($M+H$)⁺.

[参考例577] (1R, 2S, 5S)–2–アミノ–5–(5–メチル–1,3,4–オキサジアゾール–2–イル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

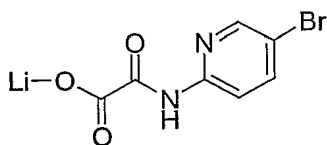


参考例551で得た化合物(5.74g)をメタノール(110ml)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(1.22g)を加え水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(3.95g)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.65–2.45 (6H, m), 2.51 (3H, s), 3.03–3.60 (3H, m), 4.12–4.35 (1H, m), 5.45–5.76 (1H, m), 6.86–7.17 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 297 ($M+H$)⁺.

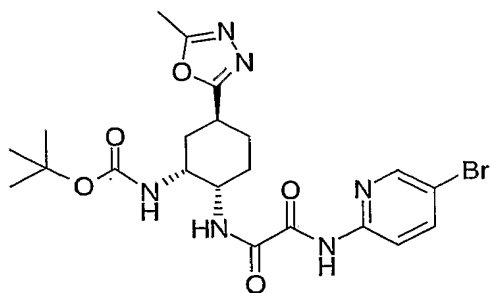
[参考例578] 2–[(5–ブロモピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソ酢酸 リチウム塩



参考例 266 に記載された方法と同様にして、参考例 262 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (1H, dd, $J=8.8$; 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.18 (1H, s).

[参考例 579] (1R, 2S, 5S) - 2 - ({ 2 - [(5-ブロモピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 5 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

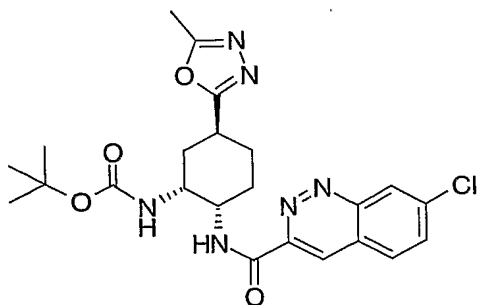


参考例 577 で得た化合物 (900 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、参考例 578 で得た化合物 (1.24 g)、3 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 1-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.17 g)、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (205 mg) を加え、40°C で 7 時間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステルと水を加えて分液し、有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1) で精製し、標題化合物 (1.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.56 - 2.31 (

6H, m), 2.52 (3H, s), 3.01–3.12 (1H, m), 4.00–4.08 (1H, m), 4.26 (1H, br. s), 4.92 (1H, br. s), 7.84 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 9.72 (1H, s).

[参考例580] (1R, 2S, 5S)–2–{[(7-クロロシンノリン–3-イル)カルボニル]アミノ}–5–(5-メチル–1, 3, 4-オキサジアゾール–2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



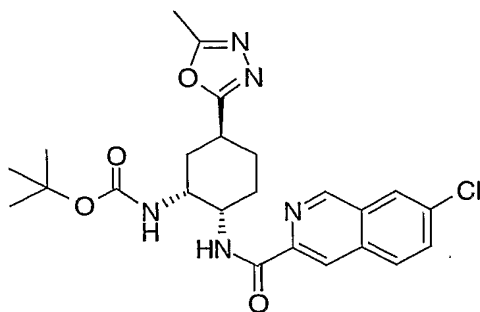
参考例579に記載された方法と同様にして、参考例297で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸リチウム塩と参考例577で得た化合物を縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 1.68–1.82 (1H, m), 1.82–1.99 (1H, m), 2.01–2.37 (4H, m), 2.53 (3H, s), 3.12 (1H, br. s), 4.40 (2H, br. s), 4.96 (1H, br. s), 7.79 (1H, dd, $J=8.8, 1.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.74 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例581] (1R, 2S, 5S)–2–{[(7-クロロイソキノリン–3-イル)カルボニル]アミノ}–5–(5-メチル–1, 3, 4-オキサジアゾール–2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

ゾール-2-イル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

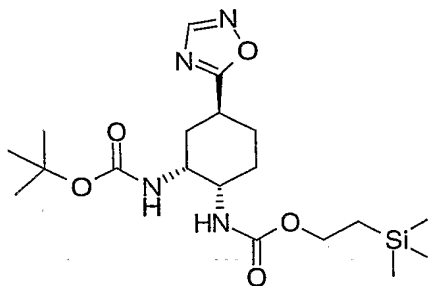


参考例 579 に記載された方法と同様にして、参考例 577 で得た化合物を参考例 57 で得た化合物と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.57–1.74 (1H, m), 1.79–2.49 (5H, m), 2.53 (3H, s), 3.00–3.16 (1H, m), 4.24–4.38 (2H, m), 5.00 (1H, br. s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$), 7.90–7.97 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.45–8.62 (2H, m), 9.05 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 582] (1S, 2R, 4S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) シクロヘキシルカルバミン酸 2-(トリメチルシリル) エチル エステル



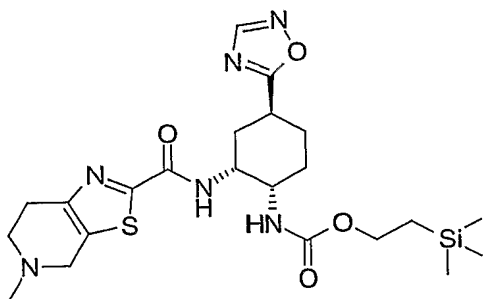
参考例 569 で得た化合物 (994 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (10 ml) の混合物を 120℃ で 2 時間攪拌した。室温

まで放置した後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加え無色粉末を得た。この粉末に70%酢酸水溶液(10ml)およびヒドロキシルアミン(50%含水, 197mg)を加えて室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸 エチル エステルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して標題化合物(759mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.91–1.04 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.61–2.44 (6H, m), 2.98–3.49 (1H, m), 3.73 (1H, br. s), 4.03–4.25 (2H, m), 4.85 (1H, br. s), 5.30 (1H, br. s), 6.70 (1H, br. s), 8.34 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 449 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 327 ($\text{M}-\text{Boc}^+$).

[参考例583] (1S, 2R, 4S)–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–4–(1, 2, 4–オキサジアゾール–5–イル)シクロヘキシルカルバミン酸 2–(トリメチルシリル)エチル エステル

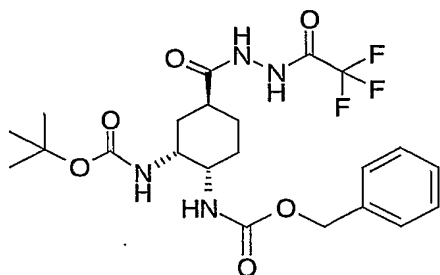


参考例560に記載した方法と同様にして、参考例583で得た化合物をパラトルエンスルホン酸で処理し、脱保護後、参考例564で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (9H, s), 0.97 (2H, dd)

, $J = 9.9, 7.0 \text{ Hz}$), $1.58 - 1.94$ (2H, m), $2.07 - 2.20$ (2H, m), $2.21 - 2.30$ (1H, m), $2.35 - 2.44$ (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 2.95 (2H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), $3.20 - 3.32$ (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.90 (1H, br. s), 4.14 (2H, dd, $J = 9.9, 7.0 \text{ Hz}$), $4.62 - 4.69$ (1H, m), 5.19 (1H, br. s), 7.39 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.35 (1H, s).
 MS (ESI) m/z : 507 (M+H)⁺.

[参考例584] (1S, 2R, 4S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - {[2 - (2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ヒドラジノ]カルボニル}シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例142で得た化合物(4.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、ヒドラジノー水和物(765mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.38g), 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(2.93g)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層を塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾去した後、得られた濾液にシリカゲル(25g)およびメタノール(15ml)加えて攪拌し、不溶物を濾去した。減圧下溶媒を留去し、粗製の(1S, 2R, 4S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (ヒドラジノカルボニル)シクロヘキシルカルバミ

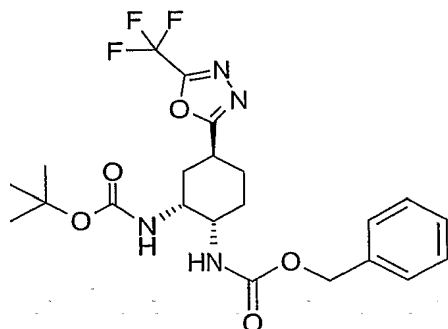
ン酸 ベンジル エステル (3.71 g) を無色油状物質として得た。

得られた無色油状物質 (306 mg) に、塩化メチレン (10 ml) およびトリエチルアミン (115 μ l) を加え、この混合物に氷冷下無水トリフルオロ酢酸 (116 μ l) を加えて室温で5時間攪拌した。さらにトリエチルアミン (115 μ l) および無水トリフルオロ酢酸 (116 μ l) を追加し、室温で1時間攪拌した。反応液に塩化メチレンおよび水を加えて分液し、水層を塩化メチレンで抽出後、得られた有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:19) で精製し、標題化合物 (283 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.52–2.06 (6H, m), 2.53 (1H, br. s), 3.73 (1H, br. s), 4.09 (1H, br. s), 4.99–5.15 (3H, m), 5.34 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.27–7.36 (5H, m), 8.92–9.36 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 525 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 403 ($\text{M}-\text{Boc}^+$).

[参考例585] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–[5–(トリフルオロメチル)–1,3,4–オキサジアゾール–2–イル]シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



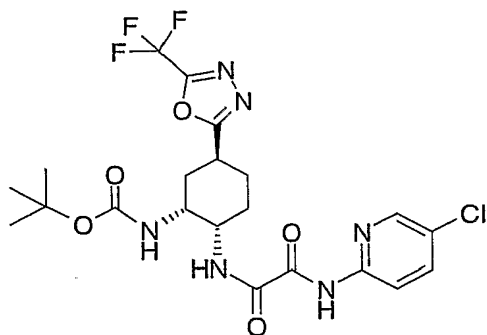
トリフェニルホスフィン (392 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、この溶液に氷冷下、ヘキサクロロエタン (296 mg), トリエチルアミン (4

16 μ l) および参考例 584 で得た化合物 (250 mg) の塩化メチレン (5 ml) を順次加えた。室温で終夜攪拌後、反応液に塩化メチレンおよび 10% クエン酸水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製し、標題化合物 (204 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.51–1.62 (1H, m), 1.71–1.90 (1H, m), 1.92–2.16 (2H, m), 2.16–2.25 (1H, m), 2.28–2.38 (1H, m), 3.16 (1H, br. s), 3.81 (1H, br. s), 4.20 (1H, br. s), 4.56–4.84 (1H, m), 5.04–5.16 (2H, m), 5.20–5.28 (1H, m), 7.29–7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 429 ($\text{M}-t\text{Bu}$) $^+$, 385 ($\text{M}-\text{Boc}$) $^+$.

[参考例 586] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–5–[5–(トリフルオロメチル)–1, 3, 4–オキサジアゾール–2–イル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



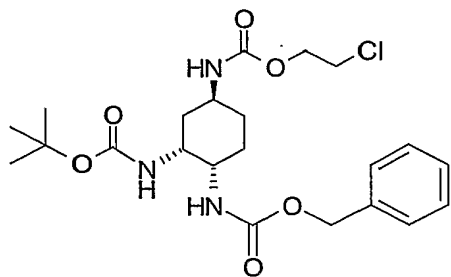
参考例 552 に記載された方法と同様にして、参考例 585 で得た化合物を脱保護後、参考例 266 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.55–1.66 (

1H, m), 1.79–1.94 (1H, m), 1.98–2.19 (2H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.32–2.41 (1H, m), 3.18 (1H, br. s), 4.00–4.10 (1H, m), 4.29 (1H, br. s), 4.86 (1H, br. s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.98 (1H, br. s), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 477 ($M-tBu$)⁺, 433 ($M-Boc$)⁺.

[参考例587] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–{[(2-クロロエトキシ)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

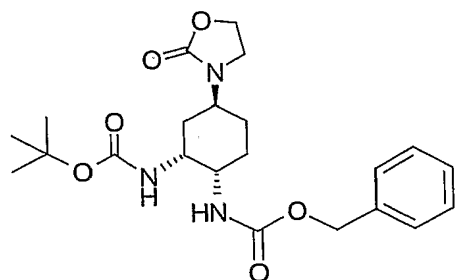


参考例574で得た化合物(872mg)の塩化メチレン(30ml)溶液に、氷冷下、クロロエチル クロロホルメート(323 μ l)、トリエチルアミン(499 μ l)を加えて、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、有機層を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：2)で精製し、標題化合物(1.03g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24–1.70 (12H, m), 1.99–2.03 (3H, m), 3.59–3.73 (4H, m), 4.06–4.13 (1H, m), 4.29 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 4.82 (1H, br. s), 4.86 (1H, br. s), 5.05–5.12 (2H, m), 5.41 (1H, br. s), 7.28–7.36 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 492 ($M+Na$)⁺.

[参考例588] (1S, 2R, 4S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

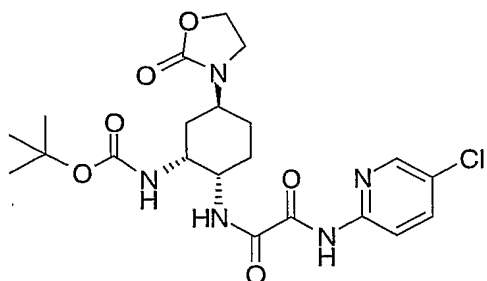


60%水素化ナトリウム (87mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 懸濁液に、参考例587で得た化合物 (926mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水、酢酸 エチル エステルを加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=2：3) で精製し、標題化合物 (680mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.45-2.08 (6H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.64 (1H, br. s), 3.77-3.87 (1H, m), 4.20 (1H, br. s), 4.29-4.36 (2H, m), 4.84 (1H, br. s), 5.05-5.13 (2H, m), 5.37 (1H, br. s), 7.27-7.36 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 434 ($M+H$)⁺.

[参考例589] (1R, 2S, 5S) - 2 - ({ 2 - [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 5 - (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

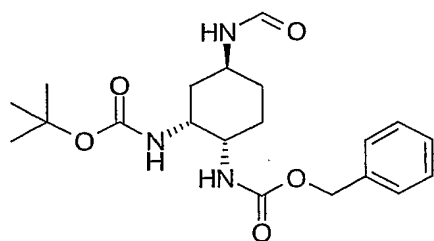


参考例 5 5 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 8 8 で得た化合物を脱保護後、参考例 2 6 6 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.58–1.65 (2H, m), 1.79–2.05 (4H, m), 3.47–3.55 (2H, m), 3.84–3.93 (2H, m), 4.29 (1H, br. s), 4.33–4.39 (2H, m), 5.08 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 8.10 (1H, br. s), 8.19 (1H, dd, $J=8.8, 0.7\text{ Hz}$), 8.31 (1H, dd, $J=2.5, 0.7\text{ Hz}$), 9.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 504 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[参考例 5 9 0] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–(ホルミルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



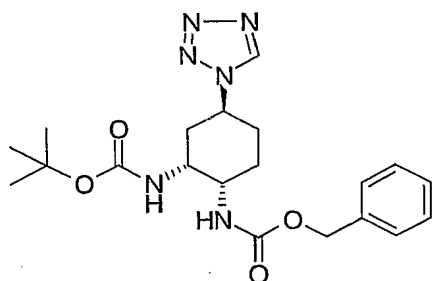
参考例 5 7 4 で得た化合物 (200 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、ギ酸 (31.1 μl)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (108 mg)、トリエチルアミン (115 μl)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ

ルカルボジイミド 塩酸塩 (210 mg) を加え、室温で22時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=49：1→97：3) で精製し、標題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27–1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.94–2.07 (4H, m), 3.66–3.74 (1H, m), 3.97–4.07 (1H, m), 4.08–4.15 (1H, m), 4.80–4.88 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 5.33–5.41 (1H, m), 5.43–5.50 (1H, m), 7.30–7.37 (5H, m), 8.12 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例591] (1R, 2S, 5S)–2–[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]–5–(テトラゾール–1–イル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



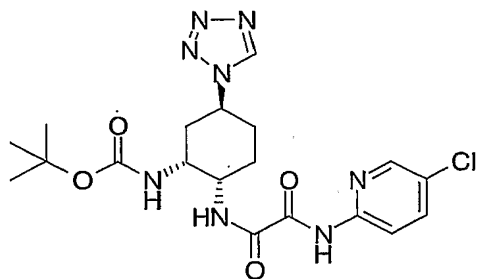
参考例590で得た化合物 (792 mg) およびピリジン (1.63 ml) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリクロロメチル クロロホルメート (268 μl) を滴下し、同温度で10分間攪拌した。反応混合物を室温に戻して15分間攪拌した後、トリメチルシリルアジド (295 μl) を加えて、22時間攪拌を継続した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を

加え、不溶物を濾取し、水で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１９９：１→４９：１）で精製し、標題化合物（６０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４５ (９H, s), １．５５－１．５９ (１H, m), ２．０２－２．１４ (２H, m), ２．２１－２．３２ (２H, m), ２．４１－２．４９ (１H, m), ３．８４－３．９２ (１H, m), ４．２０－４．２５ (１H, m), ４．６５－４．７６ (１H, m), ５．０７－５．１６ (３H, m), ５．２１－５．２８ (１H, m), ７．３２－７．３８ (５H, m), ８．６８ (１H, s).

MS (ESI) m/z : ４１７ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例５９２] (１R, ２S, ５S)－２－({ ２－[(５－クロロピリジン－２－イル) アミノ] －２－オキソアセチル } アミノ) －５－(テトラゾール－１－イル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



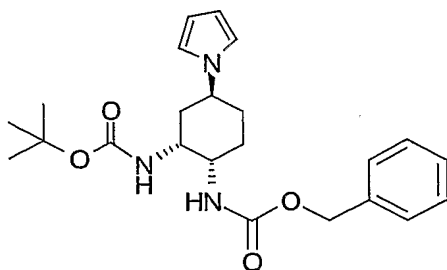
参考例５５２に記載された方法と同様にして、参考例５９１で得た化合物を脱保護後、参考例２６６で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４６ (９H, s), １．７３－１．９２ (１H, m), ２．０７－２．２１ (２H, m), ２．２８－２．４１ (２H, m), ２．４５－２．５３ (１H, m), ４．１０－４．１９ (１H, m), ４．３３－４．４０ (１H, m), ４．７１－４．８９ (１H, m), ４．９９－５．１４ (１H, m), ７．７１ (１H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), ７．９６－８．０４ (１H, m), ８．１７ (１H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), ８．３

2 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.69 (1H, s), 9.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 465 ($M+H$)⁺.

[参考例593] (1S, 2R, 4S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (1H-ピロール-1-イル) シクロヘキシルカルバミン酸ベンジル エステル



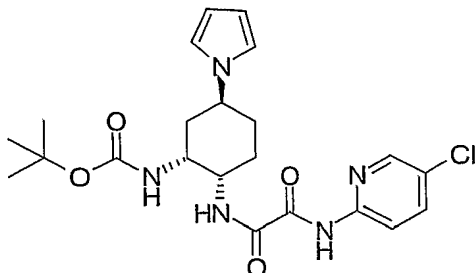
参考例574で得た化合物 (200 mg), 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (71.3 μ l), 水 (10 ml) および 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) の混合物に 1 規定塩酸 (550 μ l) を加えて 80℃ で 2.5 時間攪拌した。室温まで放置した後, 反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 4:1 \rightarrow 1:1) で精製し, 標題化合物 (84 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.71–2.20 (5H, m), 2.22–2.31 (1H, m), 3.78 (1H, br. s), 3.99 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.73 (1H, br. s), 5.04–5.16 (2H, m), 5.29 (1H, br. s), 6.15 (2H, t, $J=2.2$ Hz), 6.70 (2H, t, $J=2.2$ Hz), 7.29–7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 436 ($M+Na$)⁺.

[参考例594] (1R, 2S, 5S) - 2 - ({ 2 - [(5-クロロピリジン

－2－イル) アミノ] －2－オキソアセチル} アミノ) －5－ (1H-ピロール
 －1－イル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

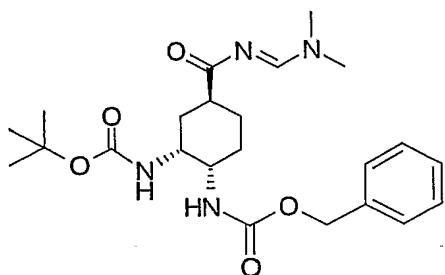


参考例 5 5 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 9 3 で得た化合物を脱保護後、参考例 2 6 6 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 47 (9H, s), 1. 80–2. 33 (6H, m), 3. 92–4. 08 (2H, m), 4. 31 (1H, br. s), 4. 89 (1H, br. s), 6. 17 (2H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 6. 71 (2H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7. 69 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 8. 02 (1H, br. s), 8. 17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 31 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 9. 72 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 5 9 5] (1S, 2R, 4S)－2－[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]－4－({ [(ジメチルアミノ) メチリデン] アミノ} カルボニル) シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



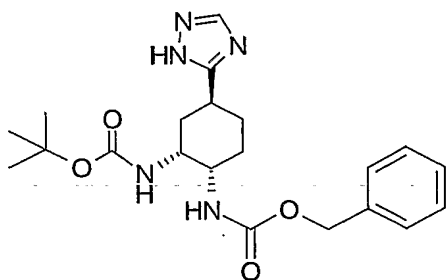
参考例 1 4 2 で得た化合物 (1. 50 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (409 mg), 1-ヒドロキシベンゾト

リアゾール (516 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.03 g)、およびトリエチルアミン (1.06 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸 エチル エステルおよび10%クエン酸水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粉末をN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (30 ml) に懸濁し、120℃で2時間撹拌した。室温に放置後、析出した無色粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (957 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25–1.40 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.53–1.66 (1H, m), 1.73–2.08 (4H, m), 2.32–2.46 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.63–3.75 (1H, m), 4.13 (1H, br. s), 4.59–4.75 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.30–5.45 (1H, m), 7.28–7.37 (5H, m), 8.40 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例596] (1S, 2R, 4S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(1,2,4-トリアゾール-5-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



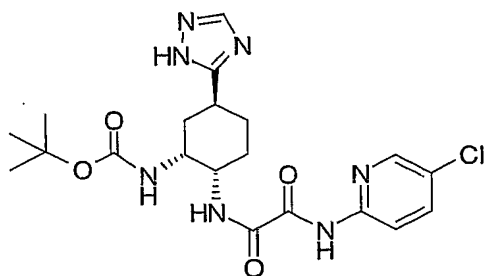
参考例595で得た化合物 (400 mg) の酢酸 (10 ml) 溶液に、ヒドラジ

ン 1水和物 (51.9 μ l) を加えて室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸 エチル エステルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (370mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39 (9H, s), 1.48–1.62 (2H, m), 1.62–1.75 (2H, m), 1.88–2.06 (2H, m), 3.06 (1H, br. s), 3.56 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s), 4.95–5.10 (2H, m), 6.62 (1H, br. s), 7.00 (1H, br. s), 7.27–7.38 (5H, m), 13.59 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 416 (M+H) $^+$.

[参考例597] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ] –2–オキソアセチル} アミノ) –5–(1, 2, 4–トリアゾール–5–イル) シクロヘキサシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



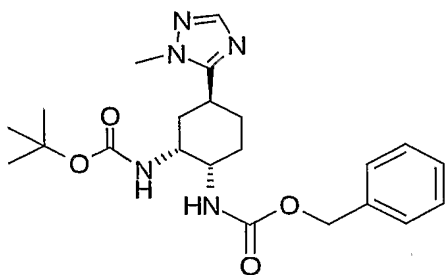
参考例552に記載された方法と同様にして、参考例596で得た化合物を脱保護後、参考例266で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39 (9H, s), 1.50–2.03 (5H, m), 2.05–2.17 (1H, m), 2.94–3.20 (1H, m), 3.85–3.99 (2H, m), 7.06 (1H, br. s), 7.80 (0.5H, br. s), 8.03 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$)

), 8.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.39 (0.5H, s), 8.47 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.56–8.69 (1H, m), 10.27 (1H, s), 13.59–13.66 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 464 (M+H)⁺.

[参考例598] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



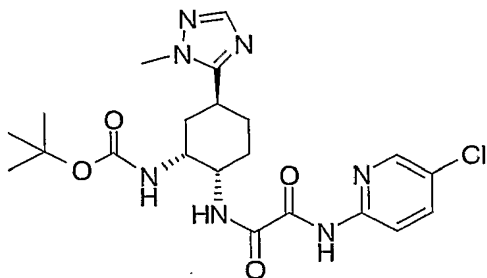
参考例595で得た化合物(400mg)の酢酸(10ml)溶液に、メチルヒドラジン(56.9 μ l)を加えて室温で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸 エチル エステルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)で精製し標題化合物(224mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.53–1.80 (2H, m), 1.88–2.18 (4H, m), 2.77–2.89 (1H, m), 3.71–3.83 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.17 (1H, br. s), 4.74 (1H, br. s), 5.08 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 5.12 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 5.25–5.42 (1H, m), 7.29–7.39 (5H, m), 7.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 430 (M+H)⁺.

[参考例599] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5-クロロピリジン

－2－イル) アミノ] －2－オキソアセチル} アミノ) －5－ (1－メチル－1
H－1, 2, 4－トリアゾール－5－イル) シクロヘキシルカルバミン酸 *tert*－ブチル エステル

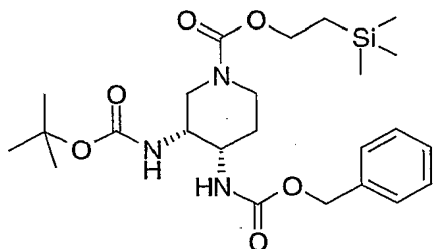


参考例 5 5 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 9 8 で得た化合物を脱保護後、参考例 2 6 6 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.50–1.65 (1H, m), 1.72–1.87 (1H, m), 1.95–2.22 (4H, m), 2.81–2.94 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.97–4.06 (1H, m), 4.25 (1H, br. s), 4.91 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.06 (1H, br. s), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.74 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 478 ($M+H$) $^+$.

[参考例 6 0 0] (3R, 4S)－4－[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ]－3－[(*tert*－ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン－1－カルバミン酸 2－トリメチルシリルエチル エステル



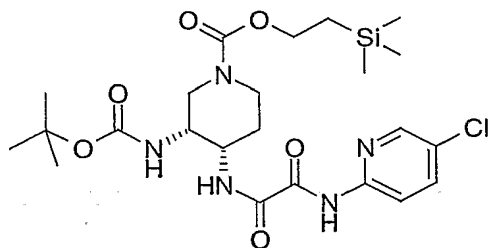
参考例 2 1 2 で得た化合物 (5.98 g) のジオキサン (50 ml) 溶液に、

9%炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)を加え、0℃に冷却後、1-[(2-トリメチルシリル) エトキシカルボニルオキシ] ピロリジン-2, 5-ジオン(4.83g)のジオキサン(20ml)溶液を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル、水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1→2:1)で精製し、標題化合物(6.75g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.96 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 1.36–1.53 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.82–2.00 (1H, m), 2.85 (1H, t, $J=12.1\text{ Hz}$), 3.01 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.66–3.81 (1H, m), 3.87–4.25 (5H, m), 4.63–4.81 (1H, m), 5.06 (2H, br. s), 5.22–5.69 (1H, br), 7.23–7.40 (5H, m).

ESI-MS m/z : 394 (M-Boc^+).

[参考例601] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソアセチル} アミノ) -3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルバミン酸 2-トリメチルシリルエチル エステル

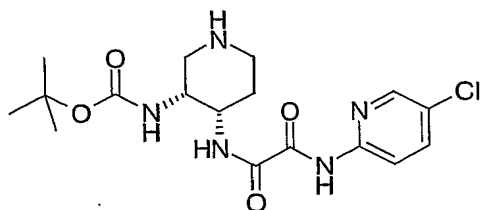


参考例552に記載された方法と同様にして、参考例600で得た化合物を脱保護後、参考例266で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (9H, s), 0.84–0.92 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.51–1.70 (1H, m), 1.98 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 2.84–2.98 (1H, m), 3.07 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 3.94–4.29 (6H, m), 4.81–4.95 (1H, br), 7.70 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.09–8.34 (1H, br), 8.20 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 9.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 442 (M-Boc^+), 486 (M-tBu^+).

[参考例602] (3R, 4S) – [4 – ({ 2 – [(5 – クロロピリジン – 2 – イル) アミノ] – 2 – オキソアセチル } アミノ) ピペリジン – 3 – イル] カルバミン酸 tert – ブチル エステル



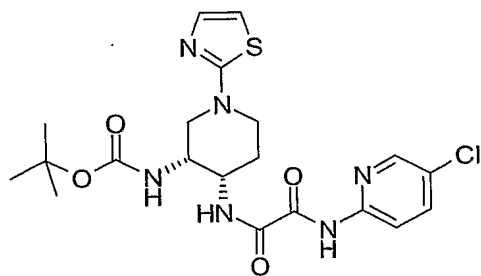
参考例601で得た化合物 (6.92 g) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に 1.0 mmol / l テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液 (40 ml) を加え室温で5日間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。水層より酢酸 エチル エステル、塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 30 : 1 → 20 : 1 → 10 : 1) で精製し、粗精製物 (7.96 g) を得た。粗精製物に酢酸 エチル エステルを加え、不溶物をろ取し、標題化合物 (466 mg) を得た。また、濾液に水を加え、酢酸 エチル エステル、塩化メチレンで抽出し、それぞれ飽和塩化ナトリウムで洗浄後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、テトラブチルアンモニウムフロリドを約30%含む標題化合物の混合物(4.86g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.55–1.72 (2H, m), 1.84–1.99 (1H, m), 2.71 (1H, t, $J=10.7\text{ Hz}$), 2.85 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=12.7\text{ Hz}$), 3.85–3.98 (1H, m), 3.98–4.09 (1H, m), 5.40–5.71 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.13 (1H, br. s), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例603] (3R, 4S) – [4 – ({ 2 – [(5 – クロロピリジン – 2 – イル) アミノ] – 2 – オキソアセチル } アミノ) – 1 – (チアゾール – 2 – イル) ピペリジン – 3 – イル] カルバミン酸 tert – ブチル エステル,



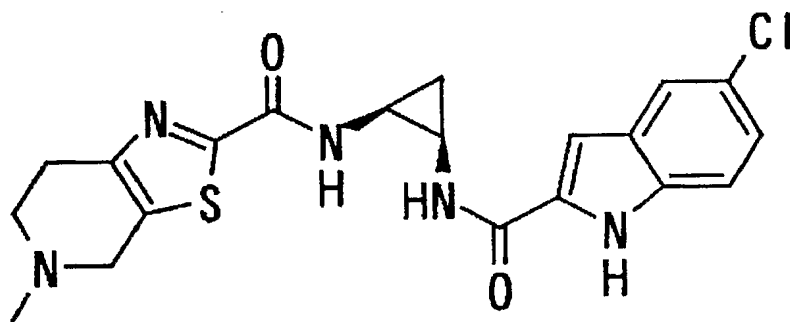
参考例602で得たテトラブチルアンモニウムフロリドとの混合物(401mg)のトルエン(4ml)溶液に、2 – ブロモチアゾール(115 μ l)、ナトリウム tert – ブトキシド(91mg)、(S) – (–) – 2, 2' – ビス(ジフェニルホスフィノ) – 1, 1' – ビナフチル(65mg)、トリス(ジベンジルリデンアセトン)ジパラジウム(0)(28mg)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で3日間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸 エチル エステルを加え、不溶物をセライトを通して濾去し、濾液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え

た。酢酸 エチル エステルで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1→1：1）で精製し、標題化合物（169mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.78–1.93 (1H, m), 2.07–2.18 (1H, m), 3.05–3.19 (1H, m), 3.27 (1H, dd, $J=13.2, 1.7\text{Hz}$), 3.98 (1H, br. d, $J=12.9\text{Hz}$), 4.04–4.15 (2H, m), 4.18–4.29 (1H, br), 5.04–5.34 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.23–8.33 (1H, br), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.73 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 481 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【実施例1】 N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロプロピル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



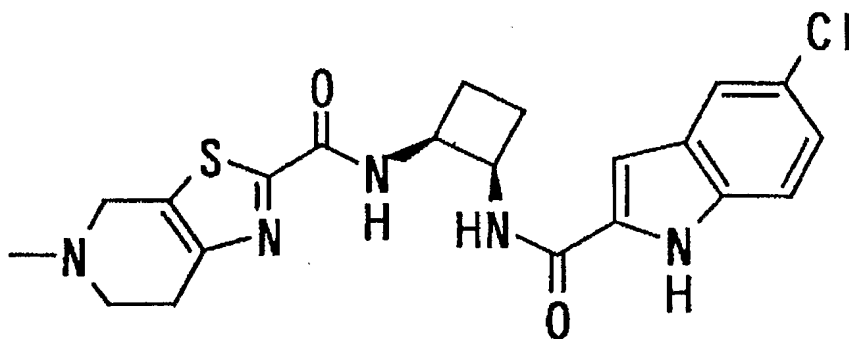
参考例59で得た化合物（108mg）および参考例10で得た化合物（124mg）をN, N-ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解した溶液に1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール1水和物（71mg）、および1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（100mg）を室温にて加え、8日間攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮後、水（50ml）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝10：1）で精製した。得られたアモルファス状物質に1規定塩酸エタノール溶液、塩化メチレン、およびメタノールを加えた後、濃縮し、標題化合物（72mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15–1.35 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.25 (4H, m), 3.35–3.75 (2H, m), 4.32–4.45 (1H, m), 4.68 (1H, br, $J=15.4$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.6, 2.1$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br, $J=11.0$ Hz), 8.56 (1H, br. s), 11.56 (1H, br; $J=19.3$ Hz), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例2] N-((1R*, 2S*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロブチル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

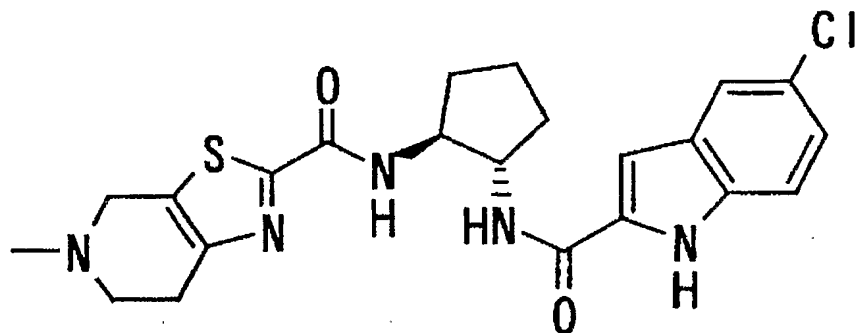


参考例 60 で得た化合物 (117 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、参考例 10 で得た化合物 (136 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (255 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (90 mg) を加え、室温で一晩攪拌した後、真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=7：93) で精製した。得られた化合物に酢酸 エチル エステルおよび 1 規定塩酸エタノール溶液を加えて酸性にして溶媒を減圧下濃縮した。酢酸 エチル エステルを再び加えて、生じた沈殿を濾取、乾燥して標題化合物 (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00–2.35 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 3.20–3.75 (3H, m), 4.20–4.85 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.85–11.20 (1H, br), 11.81 (1H, s).
 $\text{MS (FAB)} m/z$: 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3] N-((1R*, 2R*) -2- { [(5-クロロインドール-2-

イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) - 5-メチル- 4, 5, 6, 7-
テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン- 2-カルボキサミド 塩酸塩

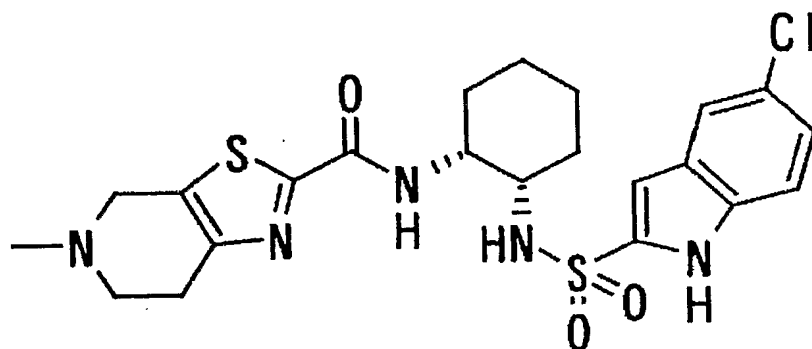


参考例 62 で得た化合物 (120 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (80 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (98 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (23 mg) およびトリエチルアミン (141 μ l) を加え、室温で 3 日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=93:7) で精製し、得られた淡黄色固体に塩化メチレン (5 ml) および 1 規定塩酸エタノール溶液 (282 μ l) を加えた。酢酸 エチル エステルを加え、溶媒を減圧下濃縮し、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (109 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.64-1.74 (4H, m), 1.98-2.02 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.47-3.65 (2H, m), 4.29-4.63 (4H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 11.49 (1H, br. s), 11.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 458 (M+H)⁺.

[実施例4] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



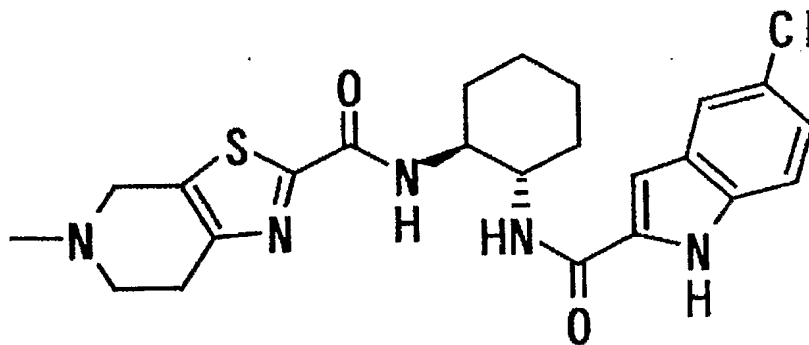
参考例67で得た化合物(400mg)を塩化メチレン(10ml)に懸濁し、トリエチルアミン(0.514ml)と、5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニルクロライド(特開2000-119253)(319mg)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをテトラヒドロフラン(3ml)に溶解し、メタノール(2ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加え2時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと1規定塩酸水溶液を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製した。得られた生成物に1規定塩酸(1ml)を加えて減圧下濃縮し、標題化合物(108mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20-1.78 (8H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.22-3.40 (1H, m),

3.44–3.70 (3H, m), 3.83–3.95 (1H, m), 4.20–4.70 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.18–7.30 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, br. s), 8.09 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 508 ($M+H$)⁺.

[実施例5] N-((1R*, 2R*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

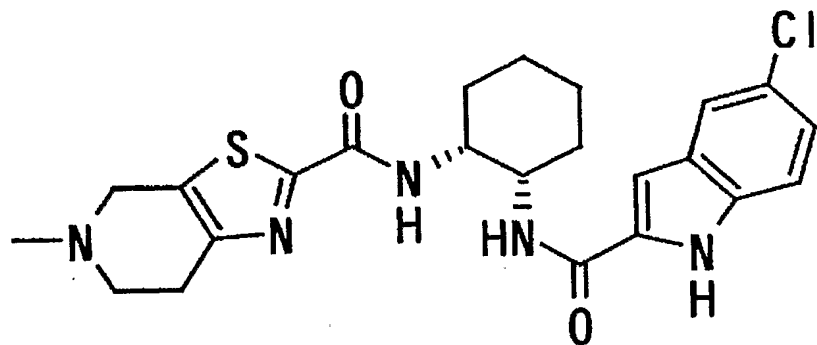


参考例65で得た化合物(300mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(109mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(9mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(321mg)、トリエチルアミン(0.232ml)を加え室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと水を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:1)により精製し、無色泡状物質を得た。これに1規定塩酸(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、標題化合物(203mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25–1.40 (2H, m), 1.46

-1. 81 (4H, m), 1. 88-1. 98 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 00-3. 76 (5H, m), 3. 86-3. 97 (1H, m), 4. 00-4. 10 (1H, m), 4. 25-4. 72 (1H, m), 7. 03 (1H, s), 7. 12 (1H, dd, $J=8.5, 1.2$ Hz), 7. 38 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7. 64 (1H, s), 8. 28 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8. 54 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 11. 70 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 472 ($M+H$)⁺.

[実施例6] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



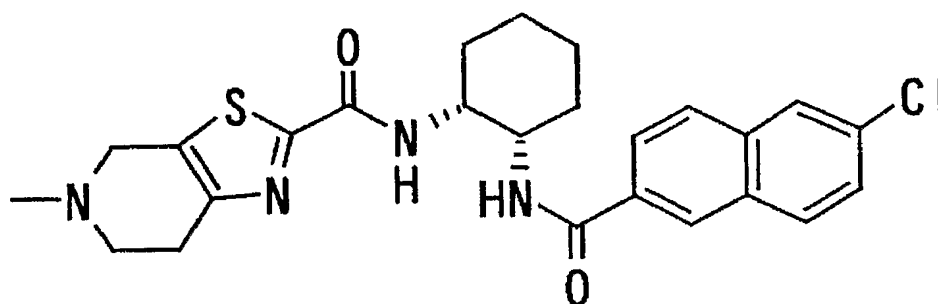
実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物と5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 35-1. 70 (6H, m), 1. 80-2. 06 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 00-3. 27 (2H, m), 3. 35-3. 51 (1H, m), 3. 57-3. 82 (1H, m), 4. 15-4. 30 (2H, m), 4. 32-4. 48 (1H, m), 4. 60-4. 74 (1H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7. 41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 70 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8. 14 (1H, br. s), 8. 36-8. 48 (1H,

m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 472 (M+H)⁺.

[実施例7] N-{(1R*, 2S*)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

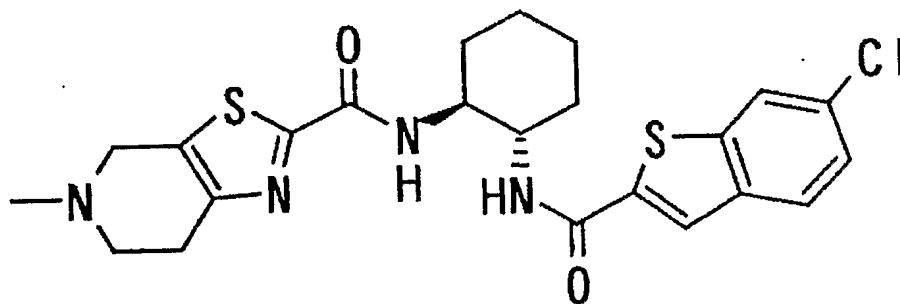


実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物(275mg)、6-クロロナフタレン-2-カルボン酸(Eur. J. Chem. Chim. Ther., 1984年, 19巻, 205-214頁)(148mg)、トリエチルアミン(0.298ml)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(11mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(412mg)を加えて反応させることにより、標題化合物(186mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-1.56 (2H, m), 1.57-1.77 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.28-3.74 (2H, m), 4.26 (2H, br. s), 4.30-4.74 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=8.3Hz), 8.03-8.11 (2H, m), 8.25-8.58 (3H, m), 11.52 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 483 (M+H)⁺.

[実施例 8] N-((1R*, 2R*)-2-{[(6-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



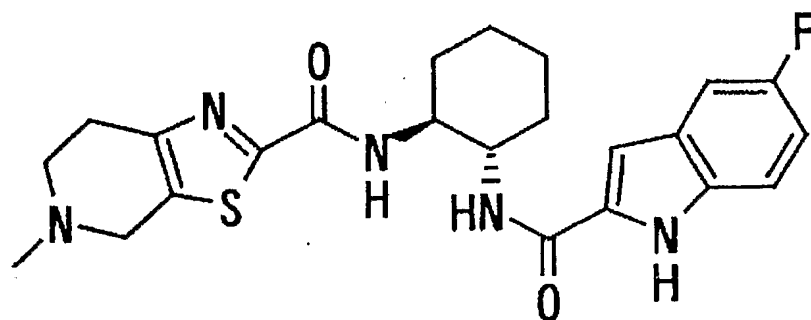
実施例 5 と同様の方法で、参考例 65 で得た化合物 (255 mg)、6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (特開 2000-119253) (141 mg)、トリエチルアミン (0.276 ml) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (10 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (382 mg) を加えて反応させることにより、標題化合物 (239 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.98 (8H, m), 2.88 (3H, s), 3.00-3.72 (4H, m), 3.84-4.09 (2H, m), 4.20-4.75 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J=8.6, 1.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.54-8.67 (2H, m), 11.53 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺.

[実施例 9] N-((1R*, 2R*)-2-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

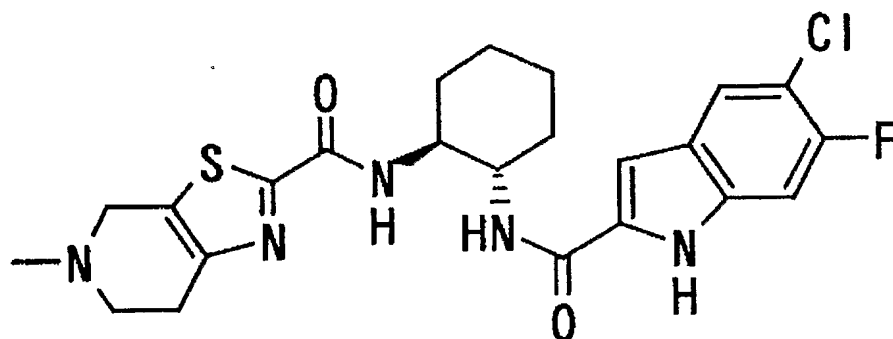


実施例 5 と同様の方法で、参考例 65 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20–1.38 (2H, m), 1.40–1.57 (1H, m), 1.54–1.68 (1H, m), 1.71 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.88 (2H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.86 (3H, s), 2.95–3.24 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.63 (1H, br. s), 3.90 (1H, br. s), 3.97–4.10 (1H, m), 4.20–4.44 (1H, m), 4.53–4.70 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=9.2, 2.3\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.31–7.39 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 11.21 (1/2H, br. s), 11.42 (1/2H, br. s), 11.60 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 10] N-((1R*, 2R*)-2-({[(5-クロロ-6-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル)-5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

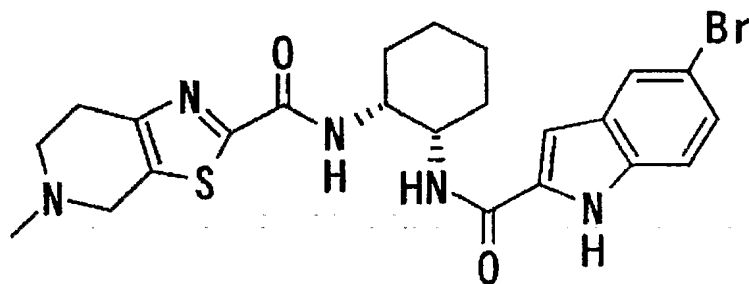


実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 5 で得た化合物と参考例 2 3 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20–1.40 (2H, m), 1.40–1.80 (4H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, br. s), 3.30–3.80 (2H, m), 3.81–3.97 (2H, m), 4.20–4.80 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 490 ($M+H$) $^+$.

[実施例 11] N-((1R*, 2S*) -2- { [(5-ブロモインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



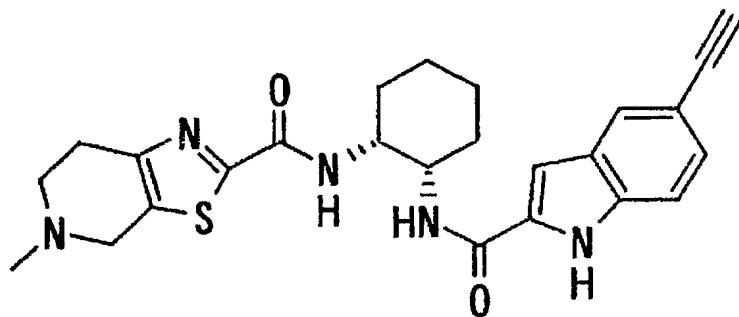
実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 7 で得た化合物と 5-ブロモインドール-

2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43 (2H, br. s), 1.61 (4H, br. s), 1.80–2.10 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.26 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 4.41 (1H, br. s), 4.67 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, br. s), 8.33–8.52 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 515 (M^+).

[実施例12] N-((1R*, 2S*) -2- { [(5-エチニルインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

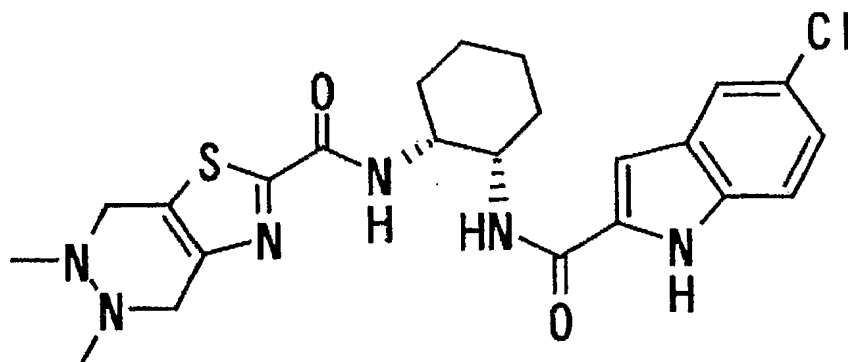


実施例11で得た化合物 (300 mg) およびトリフェニルホスフィン (70 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) にトリエチルアミン (6 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリメチルシリルアセチレン (0.250 ml)、および酢酸パラジウム (20 mg) を室温にて加えた。90℃にて2

時間攪拌後、反応液を室温まで放冷し、塩化メチレン（20 ml）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 ml）を加え分液した。水層を塩化メチレン（3 × 10 ml）で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン：メタノール＝10：10：1）を用いて精製し、無色固体を得た。これをメタノール（6 ml）に溶解し、炭酸カリウム（120 mg）を加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン（20 ml）および水（20 ml）を加え、分液し、水層を塩化メチレン（2 × 15 ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン：メタノール＝10：10：1）を用いて精製し、これを水-メタノール-塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物（72 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–2.25 (8H, m), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, br. s), 2.93 (2H, br. s), 3.01 (1H, s), 3.74 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.91 (1H, s), 7.25–7.42 (2H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.80–7.97 (2H, m), 9.72 (1H, s). $\text{MS (FAB) } m/z$: 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例13] $\text{N-}((1\text{R}^*, 2\text{S}^*)-2-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}\text{シクロヘキシル})-5, 6\text{-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[4, 5\text{-d}]\text{ピリダジン-2-カルボキサミド}$
塩酸塩

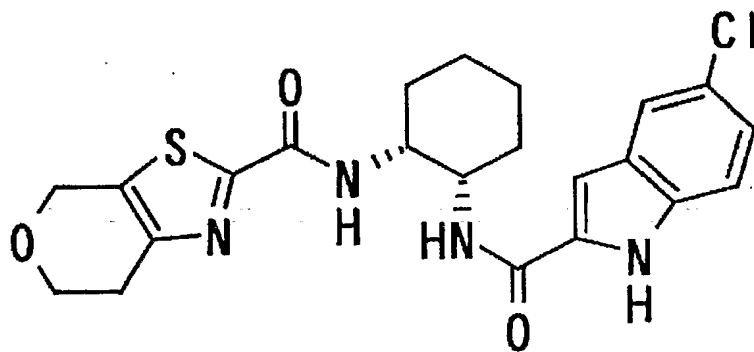


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 5 1 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.50–1.75 (4H, m), 1.80–2.10 (2H, m), 2.70 (3H, br. s), 2.79 (3H, br. s), 4.10–4.70 (6H, m), 7.10–7.27 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 14] N-((1R*, 2S*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-カルボキサミド

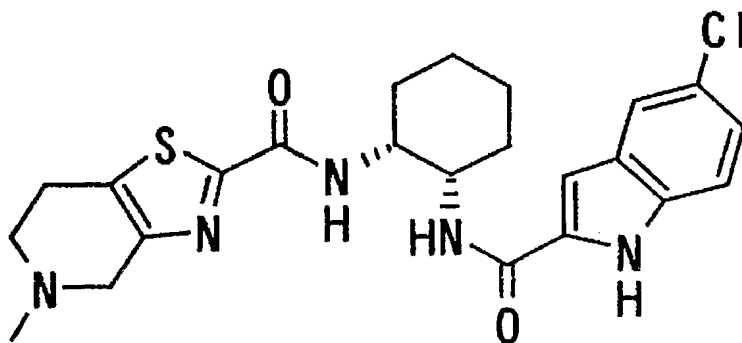


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 6 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 6 – 1. 7 2 (6H, m), 1. 9 0 – 2. 1 0 (2H, m), 2. 8 0 – 2. 8 7 (2H, m), 3. 9 3 (2H, t, $J=5. 6\text{ Hz}$), 4. 2 0 – 4. 3 2 (2H, m), 4. 8 1 (2H, s), 7. 1 2 (1H, s), 7. 1 5 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$), 7. 4 1 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 6 7 (1H, d, $J=1. 7\text{ Hz}$), 8. 1 1 (1H, d, $J=6. 6\text{ Hz}$), 8. 3 6 (1H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 11. 7 8 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 1 5] N – ((1R*, 2S*) – 2 – { [(5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) – 5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [4, 5 – c] ピリジン – 2 – カルボキサミド 塩酸塩



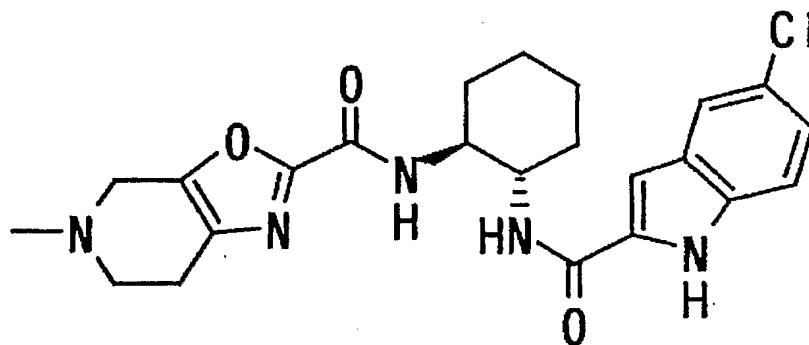
実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 2 – 1. 7 4 (6H, m), 1. 8 2 – 2. 1 0 (2H, m), 2. 9 2 (3H, s), 3. 1 2 – 3. 5 0 (3H, m), 3. 6 9 (1H, br. s), 4. 1 3 – 4. 3 9 (3H, m), 4. 5 1 (1H, br. s), 7. 1 0 – 7. 1 9 (2H, m), 7. 4 1 (1H, d,

$J=8.6\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, br. s), 8.40 (1H, br. s), 11.41 (1H, br. s), 11.87 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 472 ($M+H$)⁺.

[実施例 16] N-((1R*, 2R*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



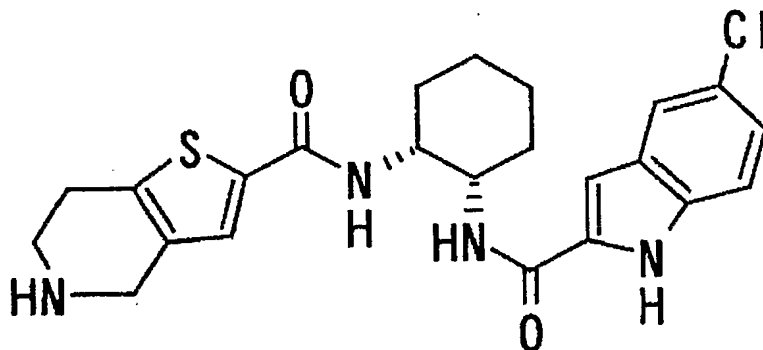
実施例 2 と同様の方法で、参考例 69 で得た化合物と参考例 21 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : $1.23-1.39$ (2H, m), $1.40-1.81$ (4H, m), $1.82-1.98$ (2H, m), $2.60-3.00$ (5H, m), $3.20-3.70$ (2H, m), $3.87-3.96$ (1H, m), $3.98-4.10$ (1H, m), $4.12-4.70$ (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.61 (1H, br. s), 11.72 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 456 ($M+H$)⁺.

[実施例 17] N-((1R*, 2S*)-2-{{[(5-クロロインドール-2

－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) －4, 5, 6, 7－テトラヒドロチエノ [3, 2－c] ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩

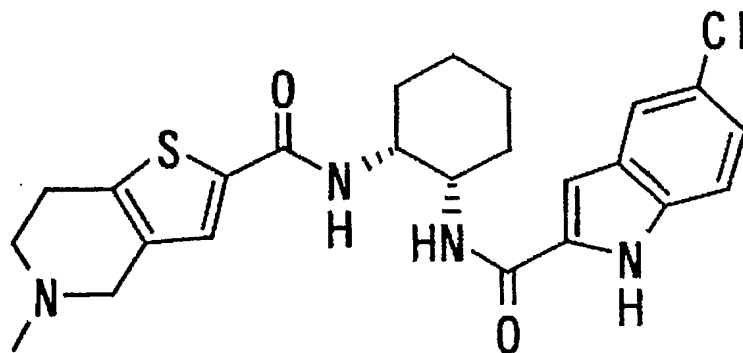


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と 5－(tert－ブトキシカルボニル)－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチエノ [3, 2－c] ピリジン－2－カルボン酸 (WO 9 4 / 2 1 5 9 9) を縮合し、塩酸で処理して脱保護し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 42 (2H, br. s), 1. 56–1. 76 (4H, m), 1. 98–2. 11 (2H, m), 3. 04 (2H, br. s), 3. 32–3. 45 (2H, m), 4. 15 (3H, br. s), 4. 26 (1H, br. s), 7. 14 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$), 7. 23 (1H, s), 7. 41 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 62 (1H, s), 7. 77 (1H, s), 8. 18–8. 30 (2H, m), 9. 42 (2H, br. s), 11. 92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 1 8] N－((1R⁺, 2S⁺)－2－{[(5－クロロインドール－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチエノ [3, 2－c] ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



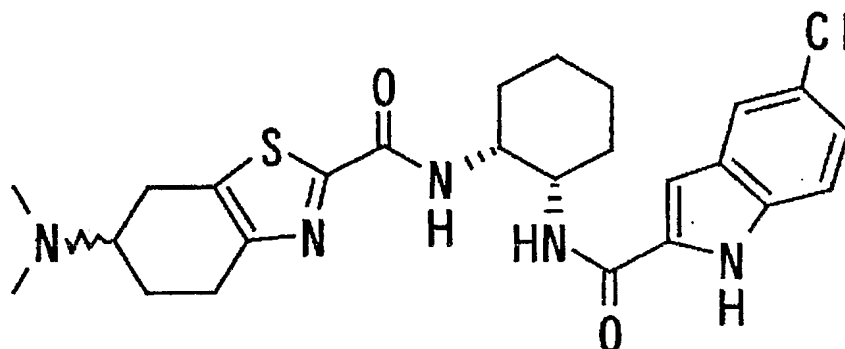
実施例 17 で得た化合物 (171 mg) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.104 ml) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液に酢酸 (0.059 ml) を加えた後、35%ホルマリン (0.070 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (118 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えた後水を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 50 : 3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを 1 規定塩酸に懸濁した後、減圧下濃縮して標題化合物 (85 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40 (2H, br. s), 1.50–1.71 (4H, m), 1.97–2.05 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.98–3.20 (1H, m), 3.30–3.38 (2H, m), 3.54–3.70 (1H, m), 4.05–4.42 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.17–8.27 (2H, m), 10.83 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 471 ($M+H$) $^+$.

[実施例 19] N-((1R*, 2S*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-6-(ジメチルアミノ)-4,

5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

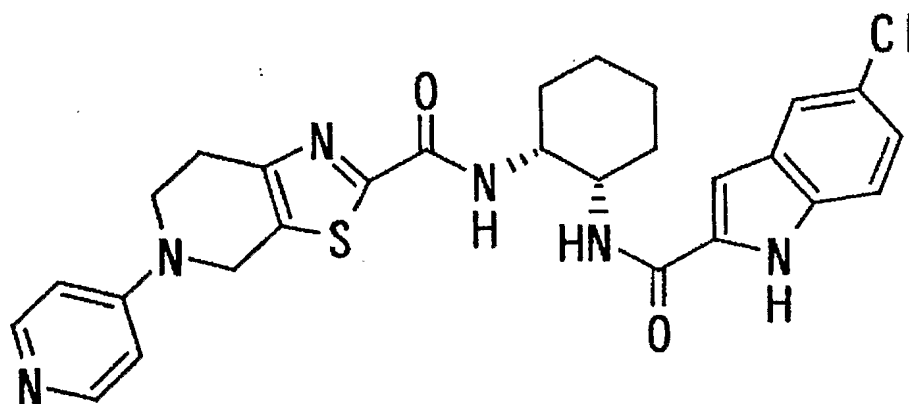


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 3 1 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (2H, br. s), 1.52–1.68 (4H, m), 1.87–2.08 (3H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.65–2.75 (1H, m), 2.77 (6H, s), 2.95–3.17 (2H, m), 3.30–3.70 (2H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10.95 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 500 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 20] N-((1R^{*}, 2S^{*})-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

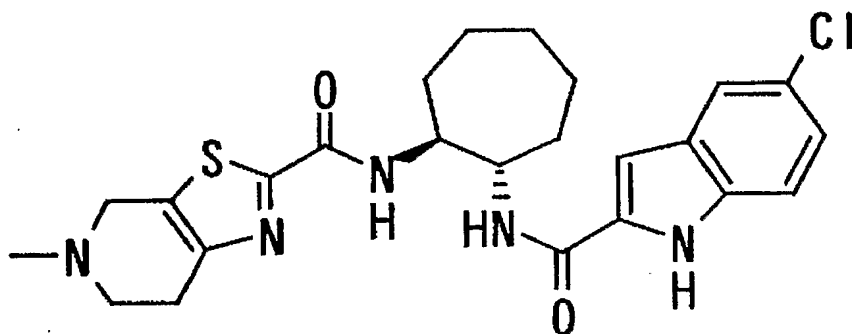


参考例 24 で得た化合物 (204 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.60 規定ヘキサン溶液, 0.704 ml) を -78°C にて滴下後、 0°C で 30 分間攪拌した。再び -78°C に冷却後、炭酸ガスを吹き込みながら、20 分間で室温まで昇温し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残さの *N,N*-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、参考例 71 で得た化合物 (400 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (254 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (360 mg)、およびジイソプロピルアミン (0.491 ml) を室温にて加えた。3 日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、および水 (100 ml) を加え、分液後、水層を塩化メチレン (4 × 15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 20:1 → 10:1) を用いて精製し、これを、1 規定塩酸水溶液-メタノール-塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物 (245 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (2H, br. s), 1.60 (4H, br. s), 1.84–1.94 (1H, m), 1.94–2.08 (1H, m), 2.97 (2H, br. s), 3.97–4.13 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.27 (1H, br. s), 5.03 (2H, s),

7.13 (1H, br. s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.32 (2H, br. s), 7.40 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.15 (1H, br, $J=7.3$ Hz), 8.31 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 11.90 (1H, s), 14.03 (1H, br. s). MS (ESI) m/z : 535 ($M+H$)⁺.

[実施例 21] N-((1R*, 2R*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘプチル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

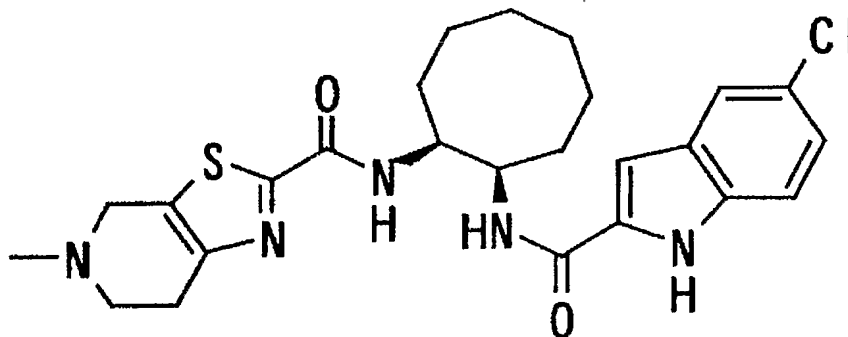


実施例 2 と同様の方法で、参考例 74 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.51-1.55 (4H, m), 1.75-1.80 (6H, m), 2.88 (3H, s), 3.12 (1H, br. s), 3.35-3.63 (4H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 4.29-4.61 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 11.21-11.35 (1H, m), 11.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 486 (M+H)⁺.

[実施例 22] N-((1R*, 2S*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロオクチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

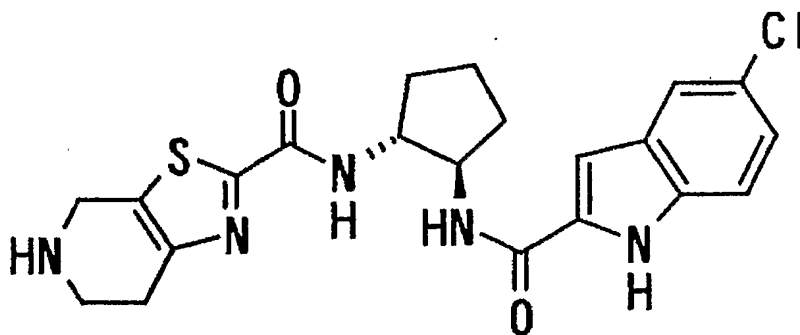


実施例 2 と同様の方法で、参考例 78 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.61–2.06 (12H, m), 2.90 (3H, s), 3.08–3.17 (2H, m), 3.43–3.45 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 4.43 (3H, br. s), 4.67 (1H, br. s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.24 (1H, br. s), 8.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.43, 11.63 (1H, each br. s), 11.80 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 500 (M+H)⁺.

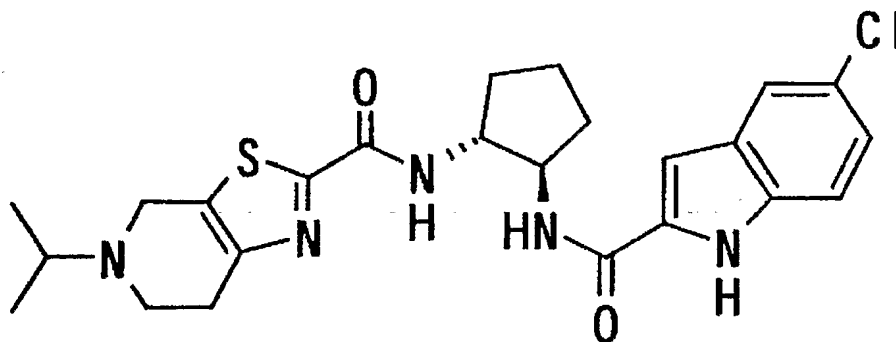
[実施例 23] N-((1R*, 2R*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 と同様にして参考例 6 3 で得た化合物と参考例 3 4 で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.82 (4H, m), 1.91–2.15 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.37–3.49 (2H, m), 4.28–4.56 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.05 (2H, br. s), 11.82 (1H, s).
 $\text{MS (FAB)} m/z$: 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 4] N-((1R^{*}, 2R^{*}) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロペンチル) -5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩

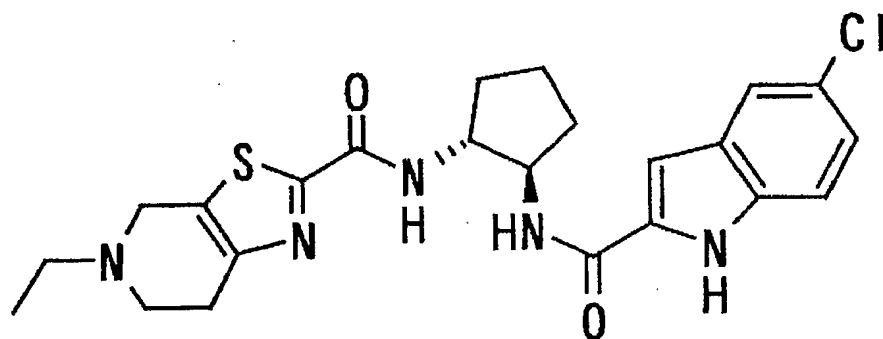


実施例 23 で得た化合物 (30 mg) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁しトリエチルアミン (260 μ l) を加え室温で15分間攪拌した。反応液に酢酸 (179 μ l)、アセトン (920 μ l) を加え室温で2分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (796 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを塩化メチレンに溶解し1規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加えた。溶液を減圧下濃縮し標題化合物 (205 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27–1.39 (6H, m), 1.58–1.80 (4H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.59–3.77 (2H, m), 4.25–4.39 (1H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.57–4.65 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.39 (1H, br. s), 11.76 (0.5H, s), 11.80 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 25] N-((1R*, 2R*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

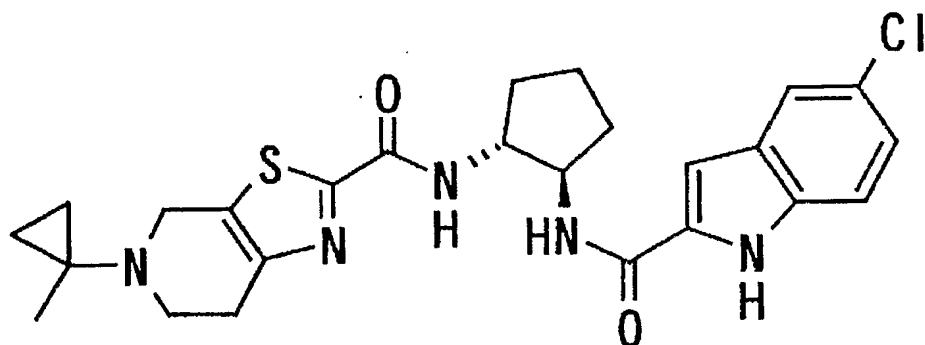


実施例 23 で得た化合物 (500 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (576 μ l)、よう化エチル (329 μ l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え不溶物をろ取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 3) により精製し、淡褐色泡状物質を得た。これを 1 規定塩酸 (2 ml) に懸濁し、溶液を減圧下濃縮し標題化合物 (18.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.60–1.80 (4H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 3.20–3.39 (5H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 4.26–4.58 (3H, m), 4.68–4.79 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 11.38 (1H, br. s), 11.70–11.80 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 472 ($M+H$) $^+$.

[実施例 26] N-((1R*, 2R*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

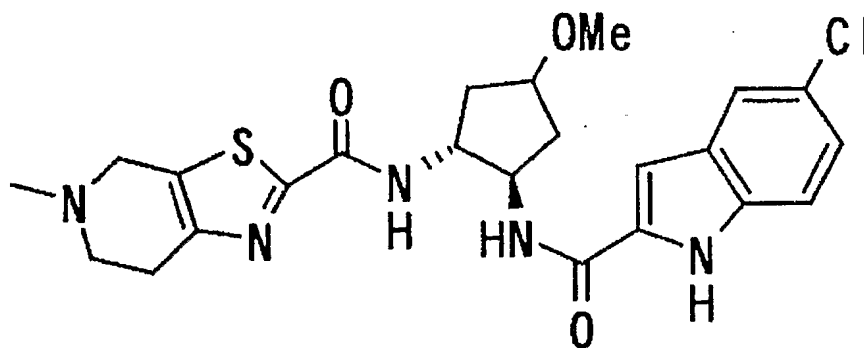


実施例 2 と同様の方法で、参考例 63 で得た化合物と参考例 39 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.81 (2H, br. s), 1.20–1.55 (5H, br), 1.55–1.80 (4H, m), 1.95–2.12 (2H, m), 3.05–3.40 (2H, br), 3.60–3.80 (2H, br), 4.25–4.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.85–8.95 (1H, m), 10.60–10.90 (1H, br), 11.73 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 498 ($M+H$) $^+$.

[実施例 27] N-((1R*, 2R*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -4-メトキシシクロペンチル) -5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (立体異性体 A および立体異性体 B)



参考例 82 で得た化合物（4 位の立体異性体の混合物）（268mg）から、実施例 2 と同様の方法にて、参考例 10 で得た化合物と縮合して標題化合物の立体異性体 A と B の混合物を合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離後、塩酸塩とし、標題化合物の立体異性体 A（75mg）および立体異性体 B（70mg）を得た。

立体異性体 A：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–2.15 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.90 (8H, m), 4.10–4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.96 (1H, br. s), 11.75 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 488 ($M+H$) $^+$.

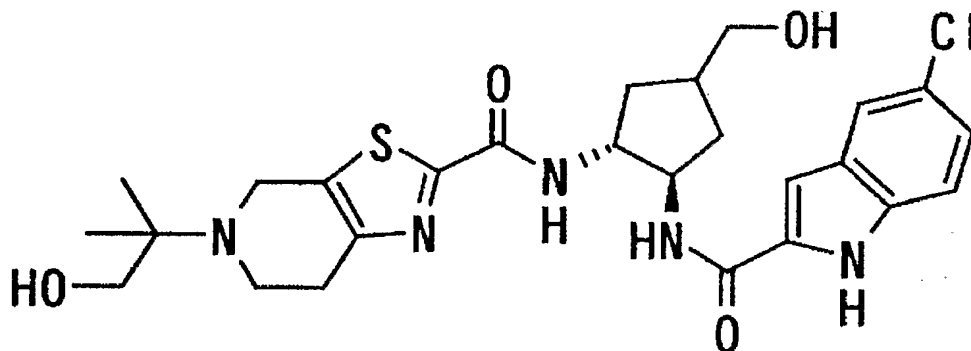
立体異性体 B：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.70 (7H, m), 3.70–3.90 (1H, m), 4.20–4.80 (4H, m), 7.05–7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 11.26 (

1H, br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 488 (M+H)⁺.

[実施例28] N-[(1R*, 2R*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (立体異性体A)



1) 実施例2と同様の方法で、参考例85で得た化合物と参考例42で得た化合物から、N-[(1R*, 2R*)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル]-5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミドの立体異性体Aと立体異性体Bを得た。

立体異性体A:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (9H, s), 1.168, 1.171 (6H, each s), 1.53-1.61 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 2.78-2.79 (2H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.37-3.47 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.96 (1H, q, J

=13.1 Hz), 4.41–4.45 (1H, m), 4.51–4.57 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.23–7.43 (12H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.37 (1H, br. s).

立体異性体B:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (9H, s), 1.17 (6H, s), 1.43–1.47 (1H, m), 1.85–1.88 (1H, m), 2.09–2.14 (1H, m), 2.58–2.63 (1H, m), 2.78–2.79 (2H, m), 2.86–2.90 (1H, m), 2.96–3.00 (1H, m), 3.38–3.46 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.95 (1H, q, J=13.3 Hz), 4.15–4.20 (1H, m), 4.45–4.56 (3H, m), 6.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.27–7.43 (12H, m), 7.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.48 (1H, br. s).

2) 上記の立体異性体A (288mg) を塩化メチレン (20ml) に懸濁しジメチルスルフィド (1.15ml)、無水塩化アルミニウム (350mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=9:1) で精製し、5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(1R*,2R*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A) (184mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (9H, s), 1.15 (6H, s),

1. 54–1. 62 (1H, m), 1. 73–1. 81 (1H, m), 1. 99–2. 25 (2H, m), 2. 34–2. 38 (2H, m), 2. 67–2. 85 (3H, m), 2. 92–2. 97 (1H, m), 3. 48–3. 62 (4H, m), 3. 93 (1H, q, $J=15.6$ Hz), 4. 20–4. 28 (1H, m), 4. 47–4. 56 (1H, m), 6. 89 (1H, s), 7. 11–7. 18 (1H, m), 7. 24–7. 27 (1H, m), 7. 32–7. 43 (6H, m), 7. 54 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7. 63 (4H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7. 90–7. 92 (2H, m), 10. 13 (1H, br. s).

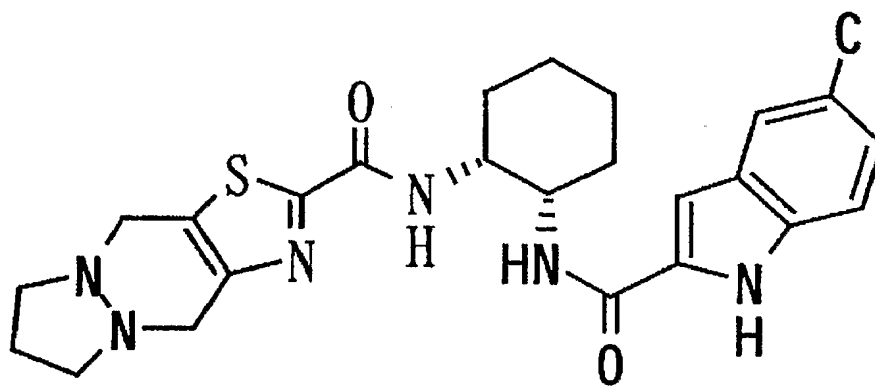
MS (FAB) m/z : 784 ($M+H$)⁺.

3) 上記の2) で得た立体異性体A (180mg) を1規定テトラブチルアンモニウムフルオライドテトラヒドロフラン溶液 (2ml) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレン、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウムを加え、分液操作をおこない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=19:1) で精製した。得られた粉末をメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (229 μ l) を加え、酢酸 エチル エステルを加えて溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物 (63mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 33–1. 50 (8H, m), 1. 70–1. 91 (2H, m), 2. 07–2. 14 (1H, m), 2. 23–2. 24 (1H, m), 3. 04–3. 10 (1H, m), 3. 27–3. 44 (4H, m), 3. 57–3. 70 (2H, m), 3. 92–3. 95 (1H, m), 4. 29–4. 72 (4H, m), 5. 81 (1H, br. s), 7. 11 (1H, s), 7. 15 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 7. 39 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 68 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8. 53–8. 56 (1H, m), 8. 83 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10. 36 (1H,

br. s), 11.75, 11.77 (1H, each s). MS (ESI) m/z : 546 (M+H)⁺.

[実施例29] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジンを2-カルボキサミド塩酸塩



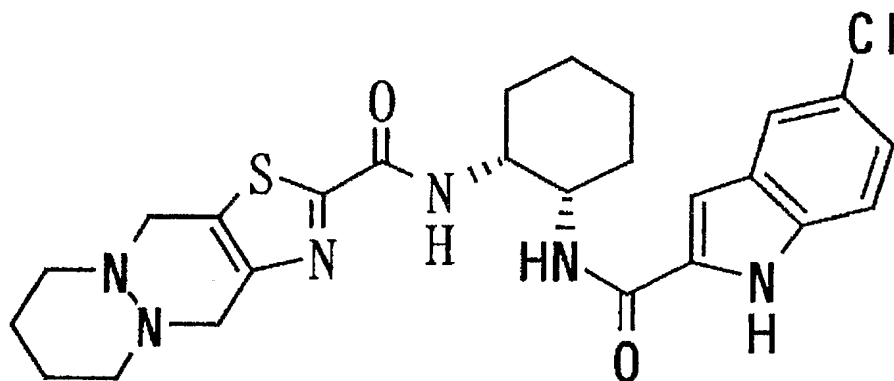
実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物および参考例44で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35-1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.27 (2H, br. s), 2.80-4.80 (10H, m), 7.14 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.44 (1H, br. s), 11.81 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 499 (M+H)⁺.

[実施例30] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 6, 7, 8, 9, 11-

ヘキサヒドロピリダジノ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

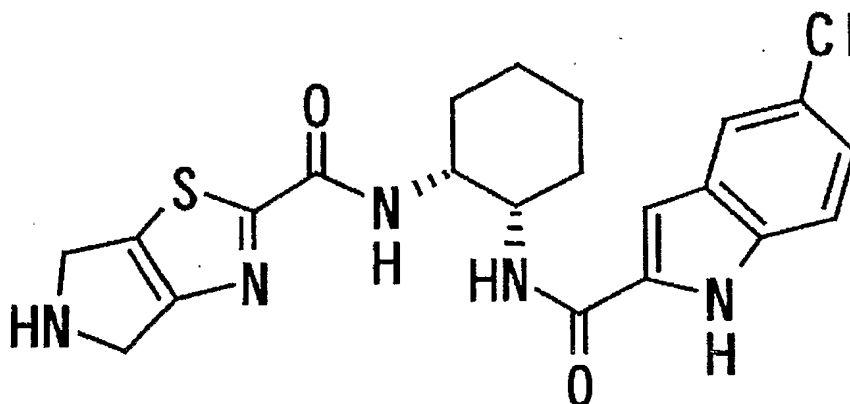


実施例 2 と同様の方法で、参考例 46 で得た化合物と参考例 71 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.55 (2H, m), 1.55–2.10 (10H, m), 2.80–4.80 (10H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, br. s), 8.41 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 513 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 31] 5-クロロ-N-{(1R*, 2S*)-2-[(5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

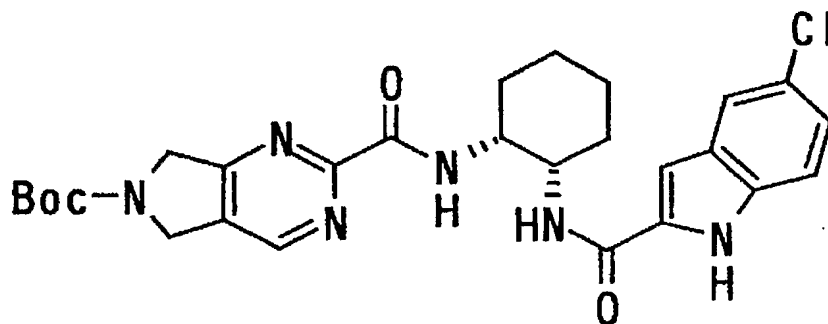


アルゴン雰囲気下、参考例 33 で得た化合物 (171 mg) をジエチルエーテル (5 ml) に溶解させ、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (1.60 規定ヘキサン溶液, $385\ \mu\text{l}$) を滴下した。 -78°C で 10 分間攪拌した後、炭酸ガスを 20 分間吹き込んだ後、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮して得られた残留物を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例 71 で得た化合物 (184 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (76 mg) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (215 mg) を加え、3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 97) にて精製して得られた生成物に塩酸エタノール溶液 (5 ml) を加えて、室温で 1 時間攪拌し、反応液を濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルエステルを加えて固化し、粉末を濾取し、標題化合物 (31 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.52 (2H, m), 1.55–1.80 (4H, m), 1.82–2.05 (2H, m), 4.22 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.38 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.6\ \text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.7\ \text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=$

7. 1 Hz), 8. 45 (1H, d, J=7. 8 Hz), 10. 10-10. 50 (2H, br), 11. 83 (1H, br. s). MS (FAB) m/z: 444 (M+H)⁺.

[実施例 32] 2- { [((1R*, 2S*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル} -5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



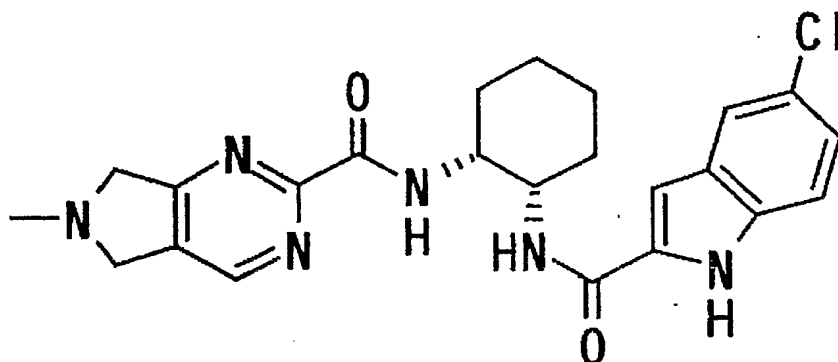
参考例 50 で得た化合物を水酸化リチウムにて加水分解した後、実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と反応させ標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 54 (9H, s), 1. 55-2. 30 (8H, m), 4. 23 (1H, br. s), 4. 53 (1H, br. s), 4. 74-4. 83 (4H, m), 6. 99 (1H, d, J=1. 5 Hz), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 2. 1 Hz), 7. 34 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 62 (1H, d, J=2. 1 Hz), 8. 11 (1H, br. s), 8. 48-8. 53 (1H, br), 8. 70-8. 76 (1H, br), 9. 60-9. 70 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

[実施例 33] N- ((1R*, 2S*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) -6-メチル-6, 7-ジヒドロ

ロー5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



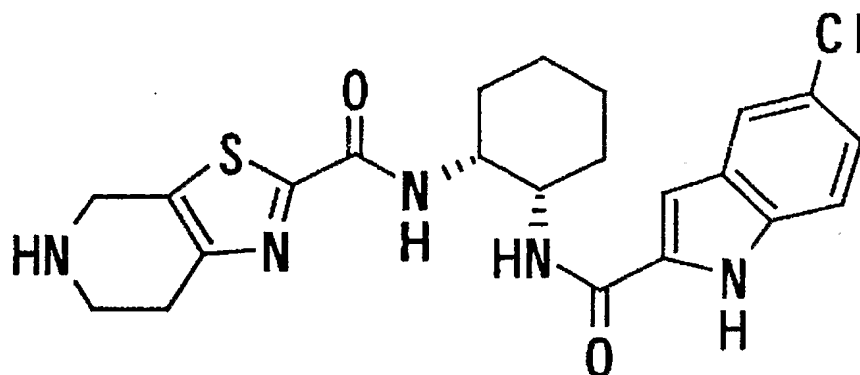
実施例32で得た化合物(34.0mg)を塩化メチレン(1ml)に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸(1ml)を室温にて加え、1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残さを塩化メチレン(1ml)に溶解し、トリエチルアミン(17.6 μ l)、酢酸(7.21 μ l)、35%ホルマリン(8.13 μ l)、および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(20.1mg)を室温にて加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン(10ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：塩化メチレン=7：93)で精製し、1規定塩酸エタノール溶液および酢酸エチル

エステルを加えて固化させ、濾取し、標題化合物(8.00mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.55 (2H, m), 1.55–1.75 (4H, m), 1.80–2.05 (2H, m), 2.98 (3H, br. s), 4.28 (2H, br. s), 4.65 (4H, br. s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.93 (1H, s), 11.73 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 4] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

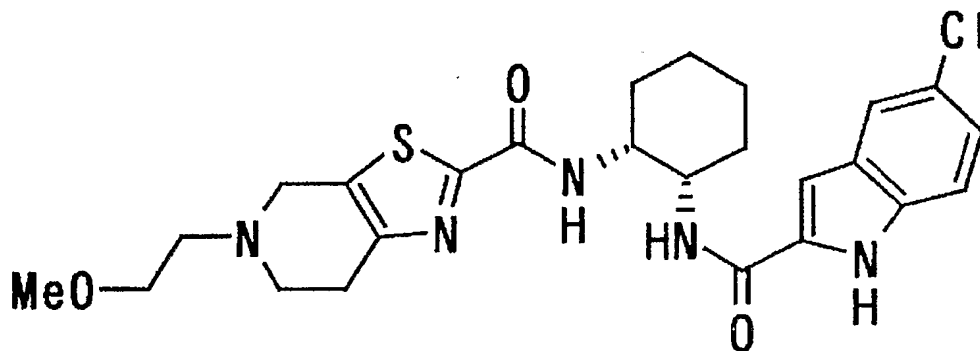


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 3 4 で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39–1.52 (2H, m), 1.62 (4H, br. s), 1.86–2.09 (2H, m), 3.03 (2H, br. s), 3.40–3.47 (2H, m), 4.17–4.32 (2H, m), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.6$, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.10–8.15 (1H, m), 8.40–8.47 (1H, m), 9.69 (2H, br. s), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 458 ($M+H$) $^+$.

[実施例 3 5] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(2-メトキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

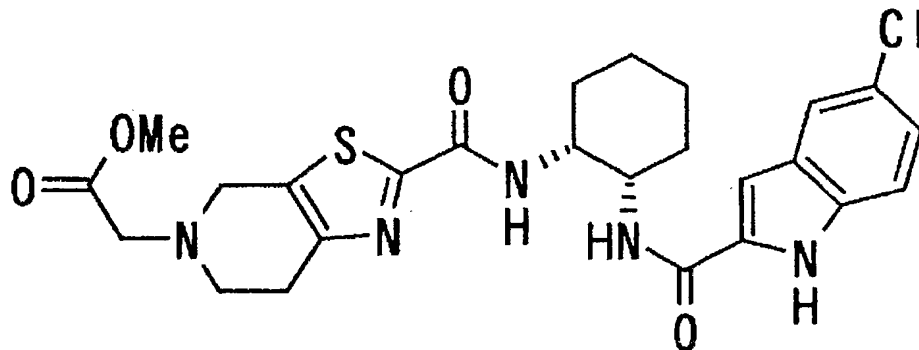


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物と 2-メトキシエチルプロミドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (2H, br. s), 1.62 (4H, br. s), 1.85–2.10 (2H, m), 2.76–3.21 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.64 (2H, br. s), 4.00–4.52 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.08–8.20 (1H, m), 8.36–8.48 (1H, m), 11.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 516 ($M+H$) $^+$.

[実施例 36] 2-[2-{[(1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]酢酸メチルエステル塩酸塩

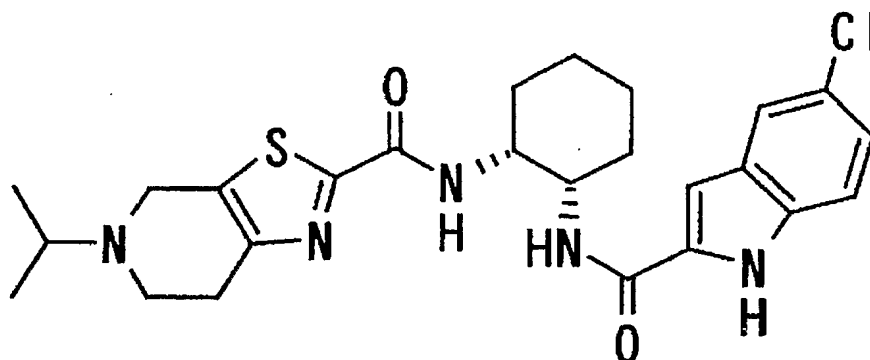


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とブromo酢酸メチルから
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52–1.98 (7H, m), 2.17 (1H, br. s), 2.87–3.10 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 4.22 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58–7.63 (2H, m), 7.87 (1H, br. s), 9.88 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 37] N-((1R^{*}, 2S^{*})-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
塩酸塩

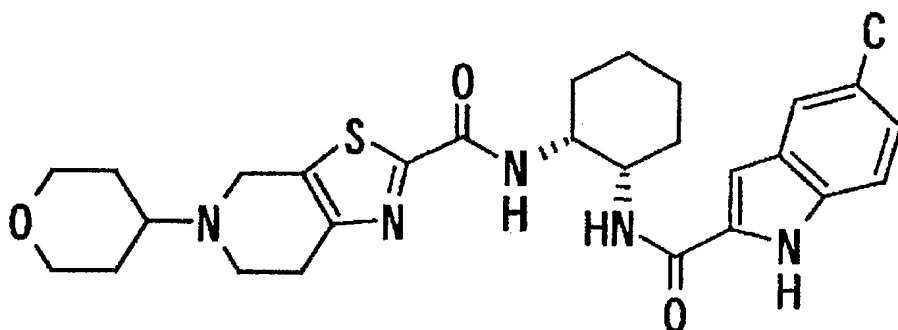


実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とアセトンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18–1.73 (8H, m), 1.81–2.10 (2H, m), 2.97–3.16 (1H, m), 3.20–3.41 (2H, m), 3.52–3.80 (2H, m), 4.19–4.31 (2H, m), 4.34–4.77 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, br. s), 8.28–8.51 (1H, m), 11.31 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 500 ($M+H$) $^+$.

[実施例 38] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

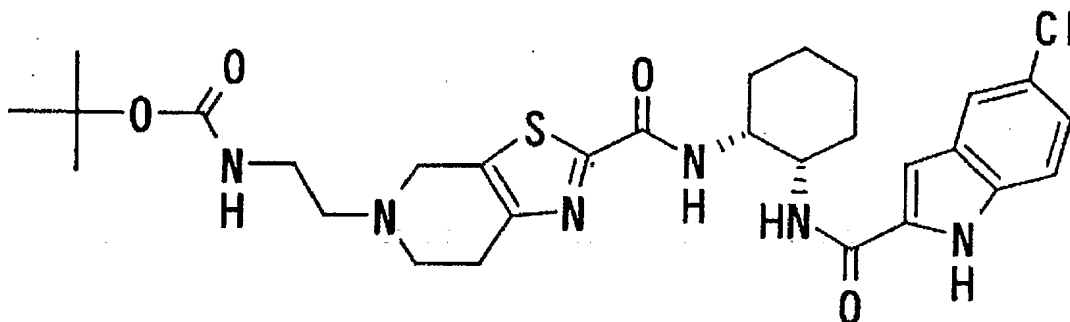


実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–3.56 (19H, m), 3.70–4.01 (3H, m), 4.17–4.30 (2H, m), 4.32–4.80 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.6$, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.39 (1H, br. s), 11.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 542 ($M+H$) $^+$.

[実施例 39] 2-[2-{[(1R^{*}, 2S^{*})-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



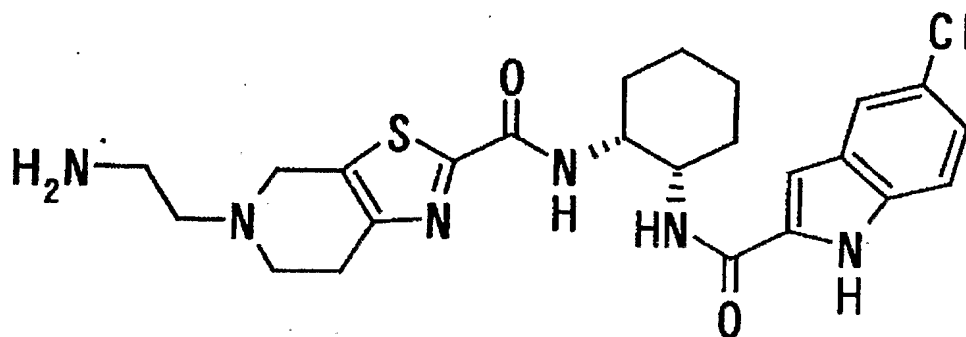
実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物およびN-(tert-

ブトキシカルボニル) アミノアセトアルデヒド (J. Org. Chem., 1988年, 53巻, 3457頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.54–1.98 (7H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.74 (2H, br. s), 2.92 (4H, br. s), 3.34 (2H, br. s), 3.84 (2H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57–7.63 (2H, m), 7.81 (1H, br. s), 9.66 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 601 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例40] 5-(2-アミノエチル)-N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



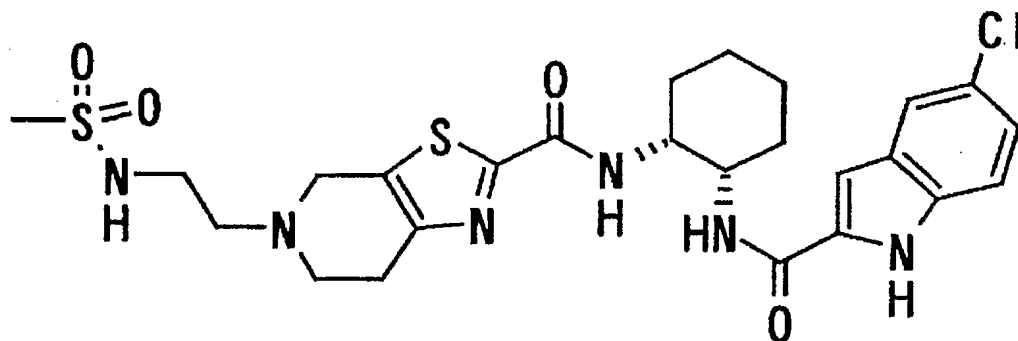
実施例39で得た化合物 (450mg) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、塩酸エタノール溶液 (30ml) を加え室温で1分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルエステルを加え析出した固体をろ取り標題化合物 (367mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85–2.08 (2H, m), 3.00–4.62 (

1.2 H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 8.15–8.68 (4H, m), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 501 ($M+H$)⁺.

[実施例41] N-((1R*, 2S*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-5-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例40で得た化合物(110mg)をピリジン(3ml)に溶解し、塩化メタンスルホニル(30 μ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン：メタノール=85：15の溶液と水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=100：3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.3ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(63mg)を得た。

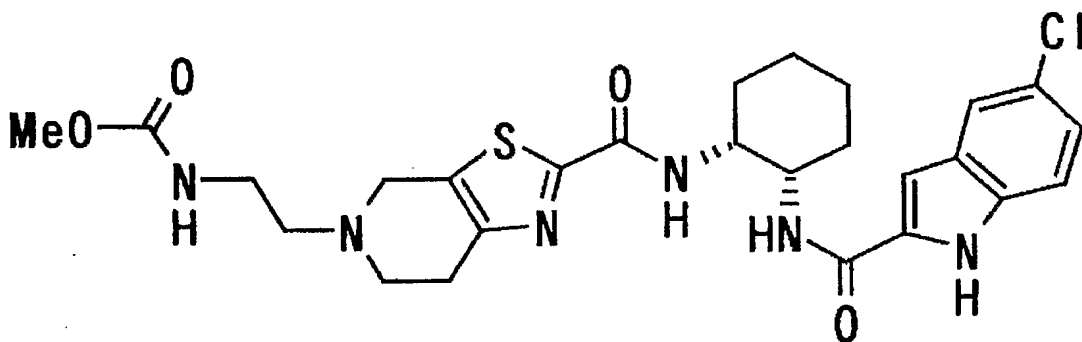
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.55–1.70 (4H, m), 1.86–2.05 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02–3.25 (2H, m), 3.30–3.60 (5H, m), 3.78 (1H, br. s), 4.18–4.30 (2H, m), 4.45–4.8

6 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (1H, br. s), 7.69 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.09 (1H, br. s), 8.43 (1H, br. s), 11.18 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 579 ($M+H$)⁺.

[実施例42] 2-[2-{[(1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]エチルカルバミン酸 メチル

エステル 塩酸塩

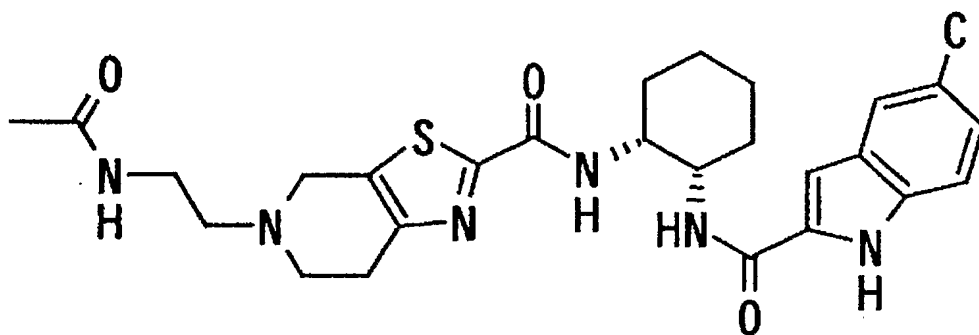


実施例40で得た化合物(144mg)をピリジン(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(138 μ l)を加えた後、室温で5分攪拌した。この溶液に、メタノール(20 μ l)を含むテトラヒドロフラン(1ml)にトリホスゲン(49mg)を加えて調整した溶液を室温で滴下し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン：メタノール=9：1に溶解し水を加えて分液した後、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=10：3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.2ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(60mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85–2.04 (2H, m), 2.80–3.49 (8H, m), 3.52 (3H, s), 3.62–4.91 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, br. s), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.40 (1H, br. s), 11.05 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 559 ($M+H$) $^+$.

[実施例43] 5-[2-(アセチルアミノ)エチル]-N-($(1R^*, 2S^*)$)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

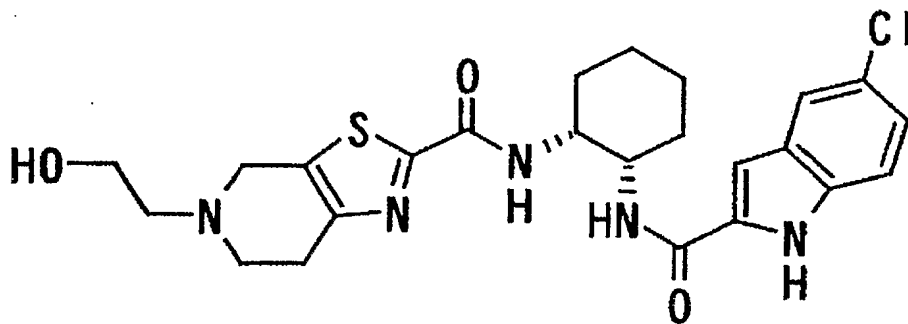


実施例40で得た化合物(90mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(65 μ l)、無水酢酸(22 μ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと0.3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.3ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(73mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39–1.52 (2H, m), 1.54–1.70 (4H, m), 1.83 (3H, s), 1.84–2.06 (2H, m), 3.02–3.87 (8H, m), 4.16–4.32 (2H, m), 4.40–4.52 (1H, m), 4.78–4.88 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.07–8.17 (1H, m), 8.22–8.30 (1H, m), 8.38–8.52 (1H, m), 11.14 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 543 ($M+H$) $^+$.

[実施例44] $N-(1R^*, 2S^*)-2-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}$ シクロヘキシル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4- c]ピリジン-2-カルボキサミド



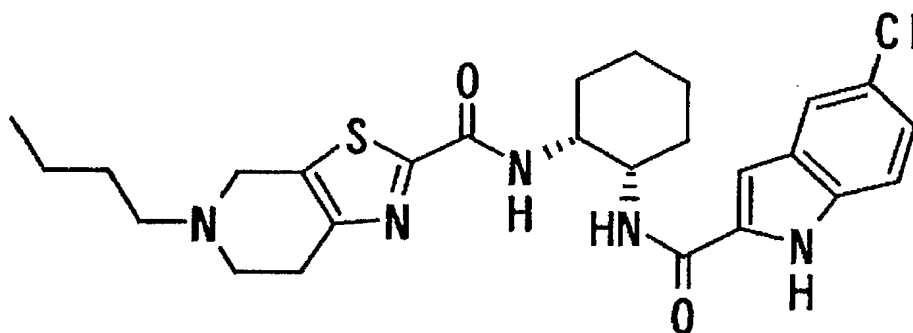
実施例25と同様の方法で、実施例34で得た化合物と2-ブロモエタノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37–1.69 (6H, m), 1.86–2.03 (2H, m), 2.54–2.61 (2H, m), 2.75–2.86 (4H, m), 3.52–3.59 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.47 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.

7.0 (1H, s), 8.05–8.13 (1H, m), 8.28–8.35 (1H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 502 (M+H)⁺.

〔実施例45〕 5-ブチル-N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

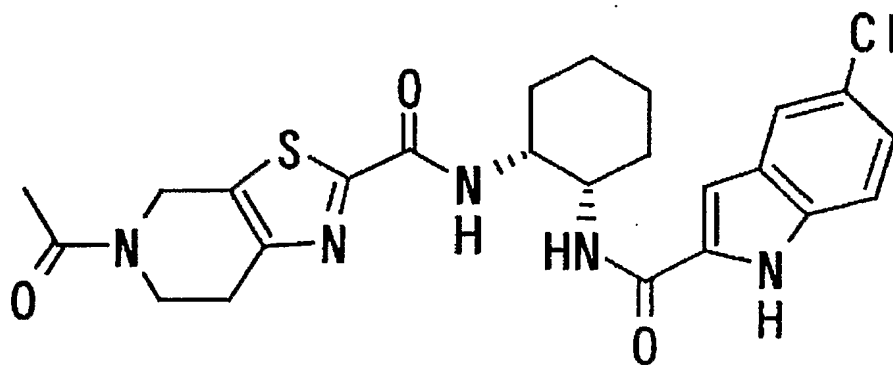


実施例25と同様の方法で、実施例34で得た化合物と1-ブロモブタンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20–1.70 (10H, m), 1.87–2.05 (2H, m), 2.55–3.40 (8H, m), 4.16–4.30 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.05–8.14 (1H, m), 8.35 (1H, br. s), 11.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 514 (M+H)⁺.

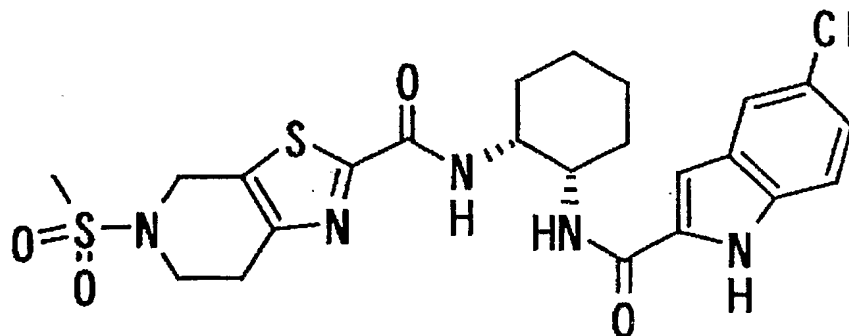
〔実施例46〕 5-アセチル-N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 34 で得た化合物 (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84 μ l)、無水酢酸 (29 μ l) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1 規定塩酸を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) により精製し、標題化合物 (86 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52–1.85 (5H, m), 1.91 (2H, br. s), 2.10–2.28 (4H, m), 2.77–3.00 (2H, m), 3.70–4.00 (2H, m), 4.19–4.38 (1H, m), 4.45 (1H, br. s), 4.68–4.99 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.17–7.22 (1H, m), 7.30–7.39 (1H, m), 7.50–7.84 (3H, m), 9.72–10.05 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 500 ($M+H$) $^+$.

[実施例 47] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

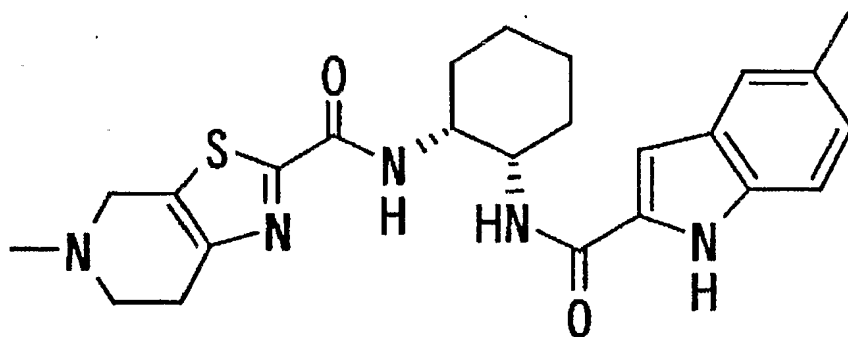


実施例 34 で得た化合物 (100 mg) をピリジン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (168 μ l) 塩化メタンスルホニル (48 μ l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1 規定塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=100：1) により精製し、標題化合物 (79 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–1.82 (5H, m), 1.90 (2H, br. s), 2.13 (1H, br. s), 2.89 (3H, s), 2.91–2.98 (2H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 4.30 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (3H, br. s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 536 ($M+H$) $^+$.

[実施例 48] 5-メチル-N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-メチルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

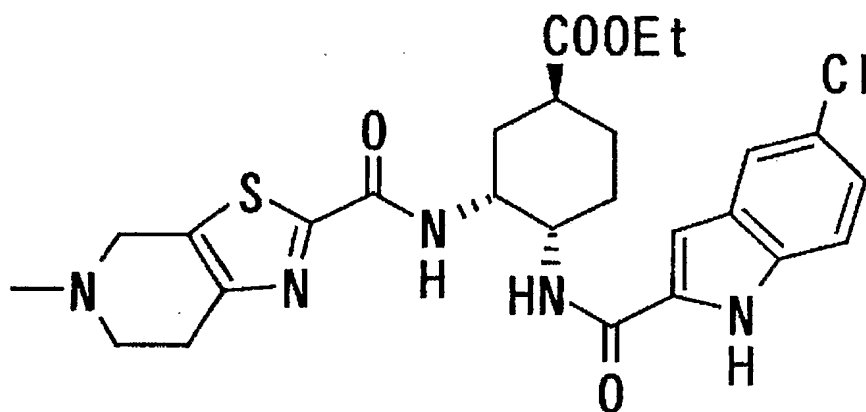


実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 7 で得た化合物と 5-メチルインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.50–1.80 (4H, m), 1.85–2.07 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.53 (2H, br. s), 4.15–4.30 (2H, m), 4.30–4.80 (2H, br), 7.00 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.43 (1H, br. s), 11.45 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 452 ($M+H$) $^+$.

[実施例 49] (1R * , 3S * , 4R *)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 91 で得た化合物 (1.40 g) をエタノール (8 ml) に懸濁し、室温にて塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加え、12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、(1R*, 3S*, 4R*)-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル 塩酸塩 (1.25 g) を得た。

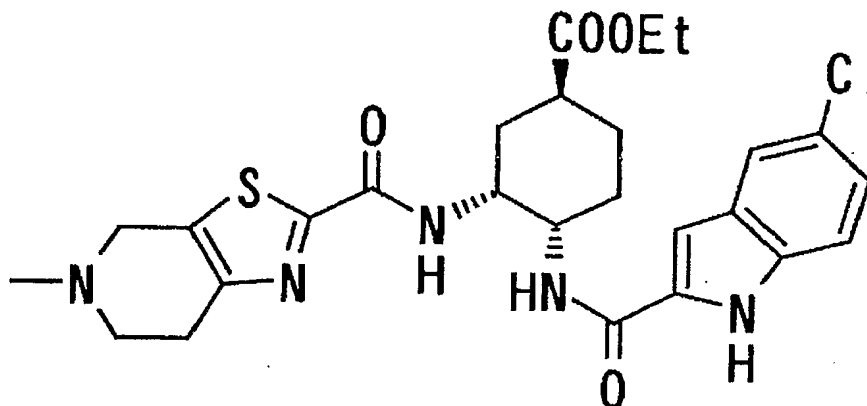
実施例 2 と同様の方法で、上記の生成物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.52–1.80 (2H, m), 2.03–2.37 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.57–2.71 (1H, m), 3.73 and 3.78 (each 1H, each d, $J=14.4\text{ Hz}$), 4.08–4.17 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.55–4.65 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 50] (1S, 3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-

イル) カルボニル] アミノ} - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シク
ロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

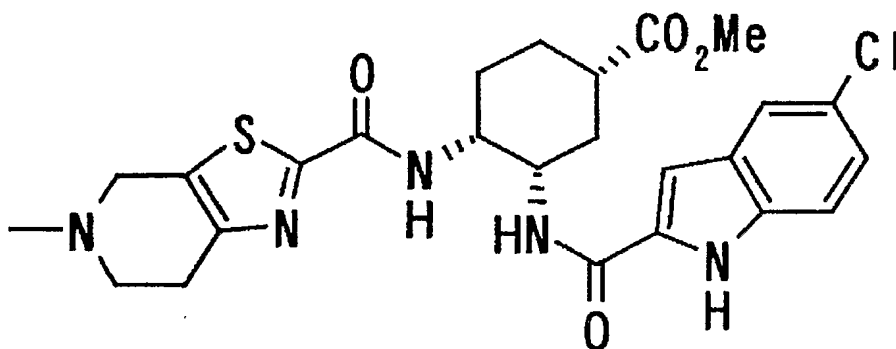


参考例 97 で得た化合物 (4. 2 g) をエタノール (25 ml) に懸濁し、室
温にて塩酸エタノール溶液 (55 ml) を加え、11 時間攪拌した。減圧下溶媒
を留去して、無色固体 (4. 15 g) を得た。

上記生成物 (4. 15 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶
解し、室温にて参考例 10 で得た化合物 (2. 86 g)、1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾール 1 水和物 (1. 72 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-
3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2. 15 g) を加え、39 時間攪拌した。
反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、
残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10
0:1) で精製し、標題化合物 (1. 71 g) を得た。

$[\alpha]_D - 9.4^\circ$ (c=1. 0, クロロホルム)。

[実施例 51] (1R*, 3R*, 4S*)-3-{[(5-クロロインドール-2-
-イル) カルボニル] アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テト
ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シ
クロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

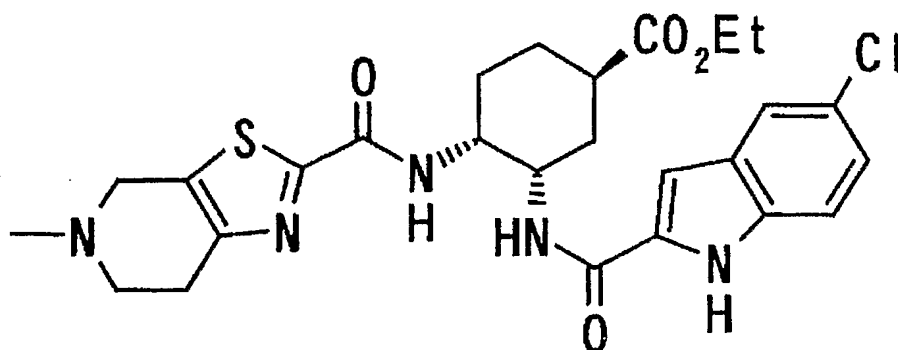


実施例 49 と同様の方法で、参考例 107 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–1.80 (3H, m), 1.80–2.20 (3H, m), 2.60–2.75 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.15–3.30 (1H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.55–3.70 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.20–8.35 (1H, m), 8.35–8.45 (1H, m), 11.82 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 52] (1R*, 3S*, 4R*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

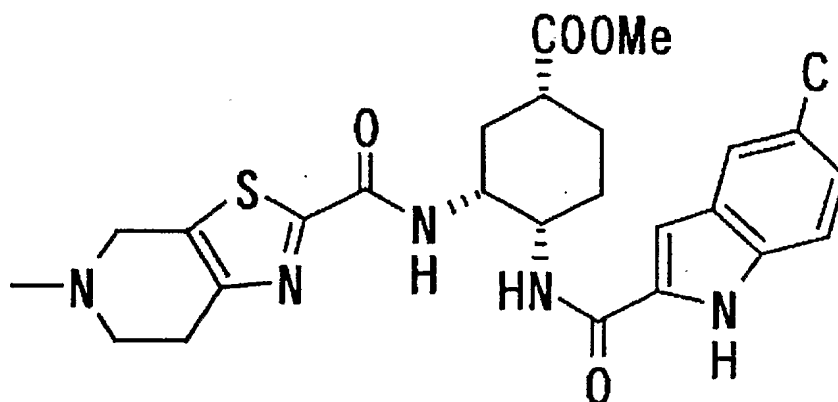


実施例 49 と同様の方法で、参考例 98 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.82–2.30 (6H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.73 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.85–3.93 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.12–4.29 (3H, m), 4.49–4.59 (1H, m), 6.89 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, br. s), 7.41 (1H, br. s), 7.62 (1H, br. s), 9.37 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 544 ($M+H$) $^+$.

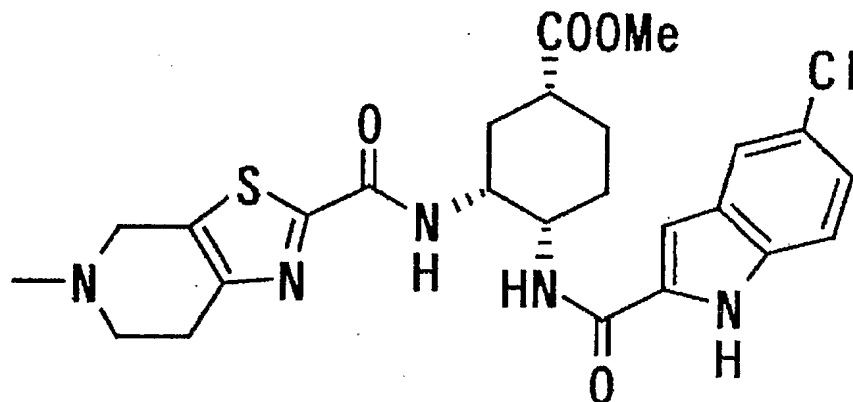
[実施例 53] (1R * , 3R * , 4S *)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩



実施例 49 と同様の方法で、参考例 106 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.65-1.80 (3H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.05-3.20 (1H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 1.2 Hz), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.73 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.15-11.38 (1H, br), 11.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 530 (M+H)⁺.

〔実施例 54〕 (1R, 3R, 4S) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -3- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

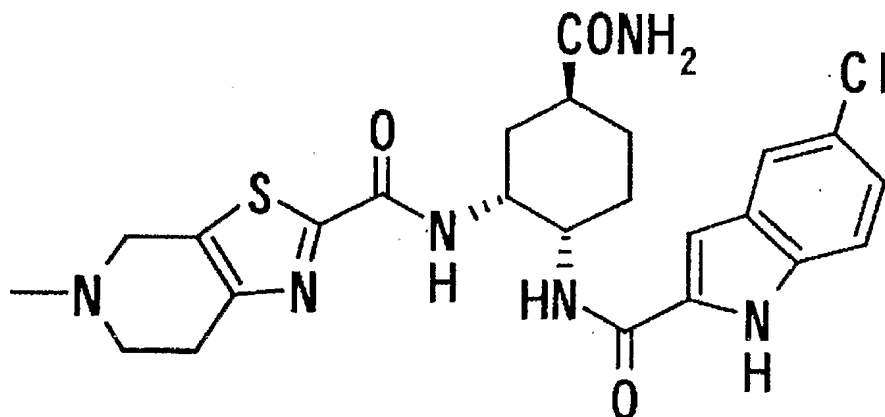


実施例 49 と同様の方法で、参考例 112 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.67–1.76 (3H, m), 1.88–1.91 (1H, m), 2.01 (1H, br. s), 2.13–2.22 (1H, m), 2.52–2.67 (4H, m), 2.86 (2H, br. s), 3.04 (2H, br. s), 3.33–3.41 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.22–4.36 (3H, m), 7.17–7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔実施例 55〕 N-((1R*, 2S*, 5S*)-5-(アミノカルボニル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

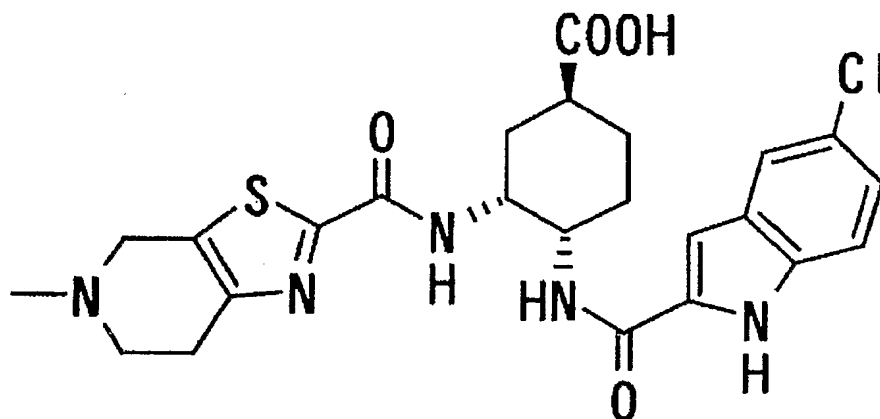


実施例 49 と同様の方法で、参考例 113 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78–2.40 (7H, m), 2.53 (3H, s), 2.80–2.89 (1H, m), 2.91–3.00 (1H, m), 3.68–3.76 (2H, m), 4.08–4.19 (1H, m), 4.54–4.65 (1H, m), 6.80 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.38–7.43 (1H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 7.63 (1H, br. s), 9.14 (1H, br. s).

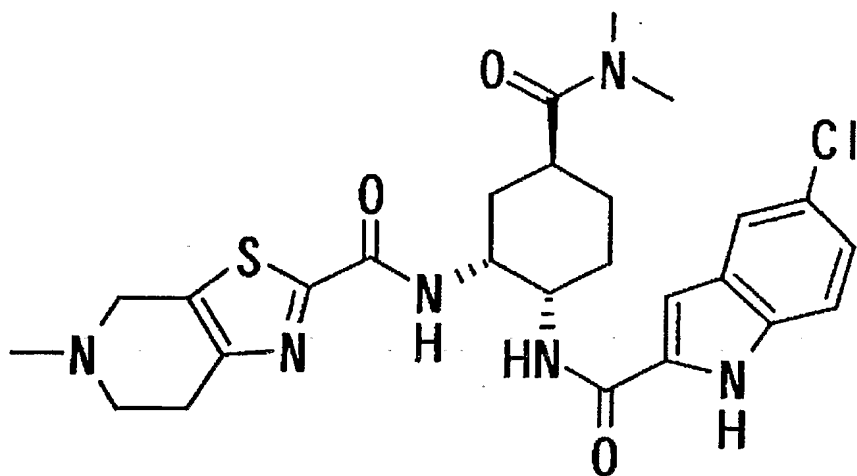
MS (ESI) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 56] (1R^* , 3S^* , 4R^*) – 4 – { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} – 3 – { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸



実施例 49 で得た化合物 (916 mg) をエタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (8 ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 ml) を加え、同温にて 12 時間攪拌した。1 規定塩酸エタノール溶液 (3.3 ml) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (712 mg) を得た。

〔実施例 57〕 N- { (1R*, 2S*, 5S*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

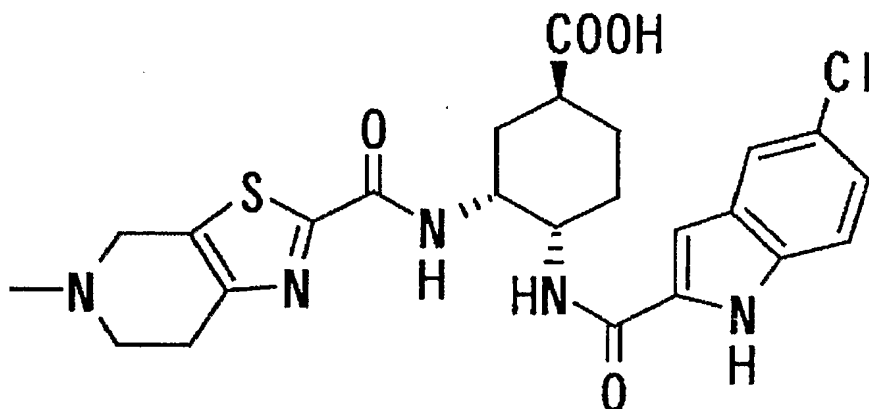


実施例 56 で得た化合物 (168 mg) のクロロホルム懸濁液 (10 ml) にトリエチルアミン (0.25 ml)、ジメチルアミン 塩酸塩 (133 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (53 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (75 mg) を加え、72 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 93:7) で精製し、得られた無色固体 (135 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.5 ml) を加え 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–2.07 (6H, m), 2.73–3.70 (10H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.03–4.20 (1H, m), 4.51–4.67 (1H, m), 7.04 (1H, br. s), 7.16 (1H, br, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, br. s), 8.32–8.47 (2H, m), 10.76 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 543 ($M+H$)⁺.

[実施例 58] (1S, 3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸

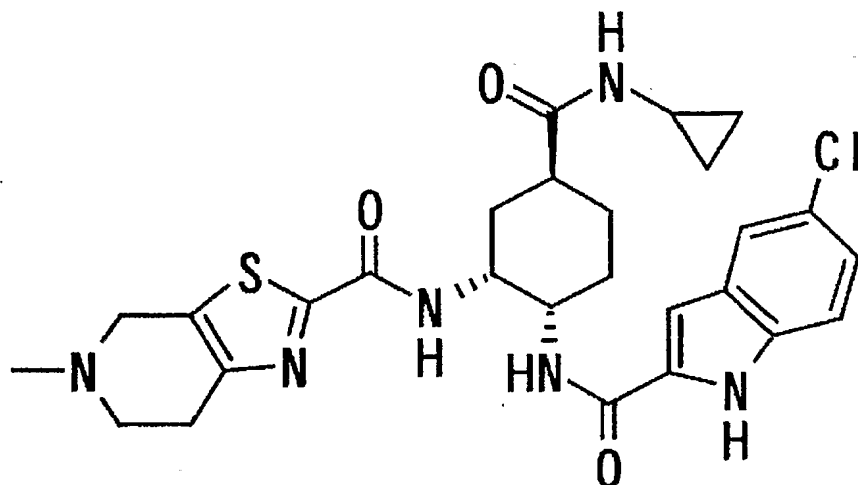


実施例 50 で得た化合物 (1.6 g) をエタノール (20 ml) およびテトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.9 ml) を加え、同温にて 12 時間攪拌した。1 規定塩酸 (5.9 ml) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (1.19 g) を得た。

mp. 234–236°C.

$[\alpha]_D - 57^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール).

[実施例 59] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

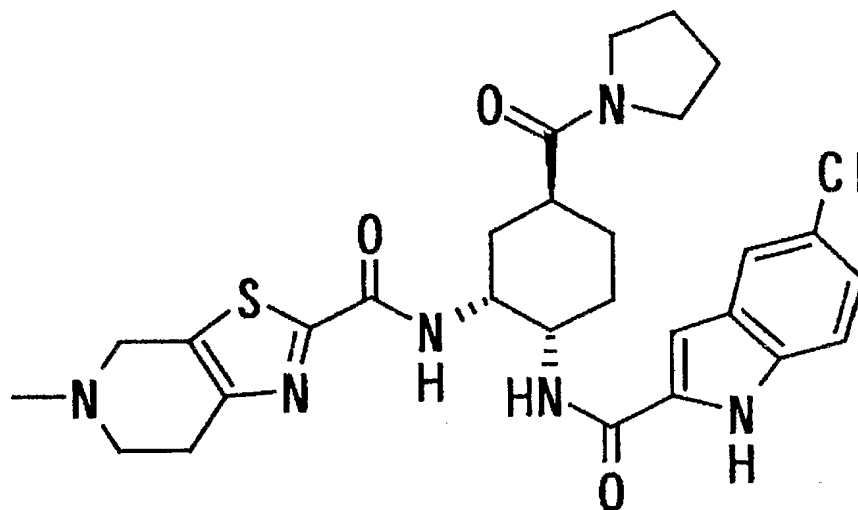


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物およびシクロプロピルアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.32–0.40 (2H, m), 0.53–0.63 (2H, m), 1.50–2.10 (6H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.45–2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.05–3.80 (3H, m), 4.05–4.17 (1H, m), 4.30–4.55 (2H, m), 4.55–4.80 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.86 (1H, br, $J=3.4\text{ Hz}$), 8.06 (1H, br. s), 8.40 (1H, br, $J=7.6\text{ Hz}$), 11.20–11.60 (1H, br), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 555 ($M+H$) $^+$.

[実施例 60] N-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

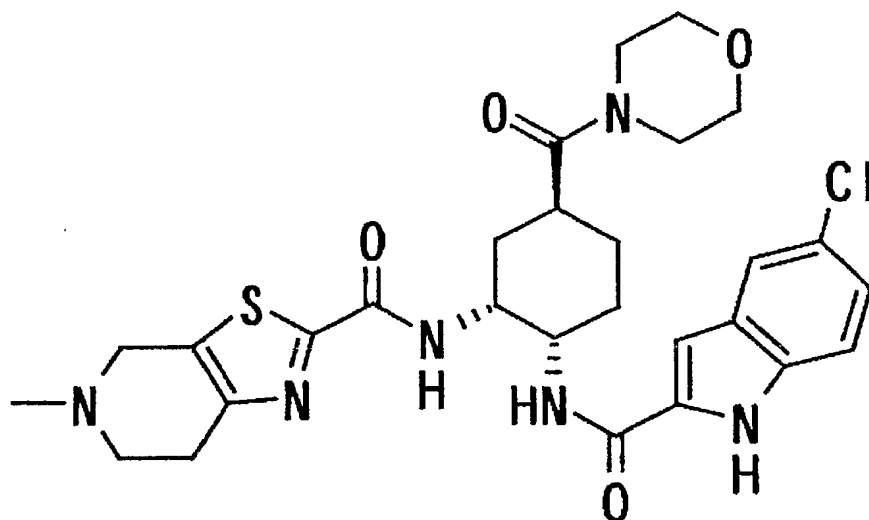


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物とピロリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–2.10 (10H, m), 2.75–2.90 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.10–3.70 (H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.25–4.80 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.32 (1H, br, $J=7.6\text{Hz}$), 8.38 (1H, br, $J=7.1\text{Hz}$), 11.22 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 569 ($M+H$) $^+$.

[実施例 61] N-[(1R*, 2S*, 5S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(4-モルホリニルカルボニル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

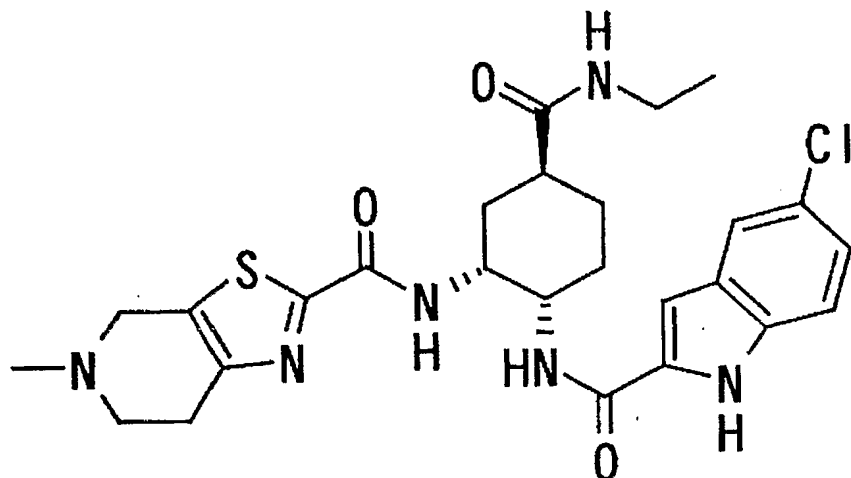


実施例 57 と同様の方法で、実施例 56 で得た化合物とモルホリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–2.05 (6H, m), 2.75–3.70 (18H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.55–4.69 (1H, m), 7.05 (1H, br. s), 7.17 (1H, br, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, br. s), 8.35 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 10.79 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 585 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 62] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [(エチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

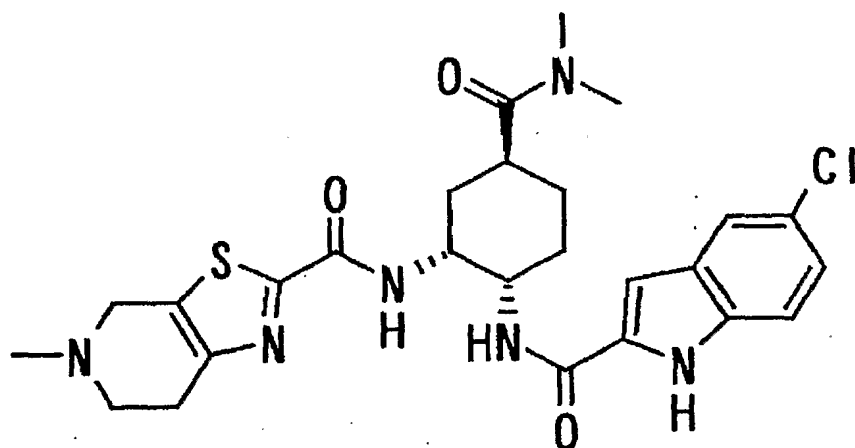


実施例 58 で得た化合物 (150 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、N-エチルアミン 塩酸塩 (119 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (79 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (112 mg)、トリエチルアミン (326 μ l) を加え、室温で 4 日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) で精製した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (171 μ l) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (74 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.57–2.02 (6H, m), 2.33–2.38 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.01–3.08 (2H, m), 3.17–3.20 (2H, s), 3.45–3.70 (2H, m), 4.10–4.17 (1H, m), 4.40–4.69 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

), 7.69 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.78–7.81 (1H, m), 8.08–8.12 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 11.23 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s). MS (FAB) m/z : 543 ($M+H$)⁺.

〔実施例63〕 N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例58で得た化合物(900mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩(304mg,)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(262mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(369mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1.83ml)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=47:3)で精製した。得られた白色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(1.49ml)を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチ

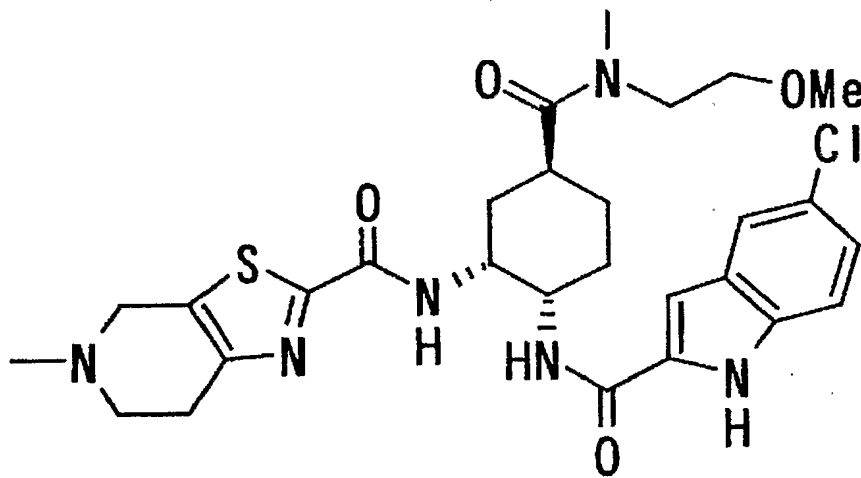
ルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (777mg) を得た。

$[\alpha]_D = -53.9^\circ$ (18℃, $c = 0.505$, メタノール)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.10–3.75 (4H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.35–4.75 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.7$, 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.63 (1H, br), 11.78 (1H, s)。

MS (FAB) m/z : 543 ($M+H$) $^+$ 。

[実施例64] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



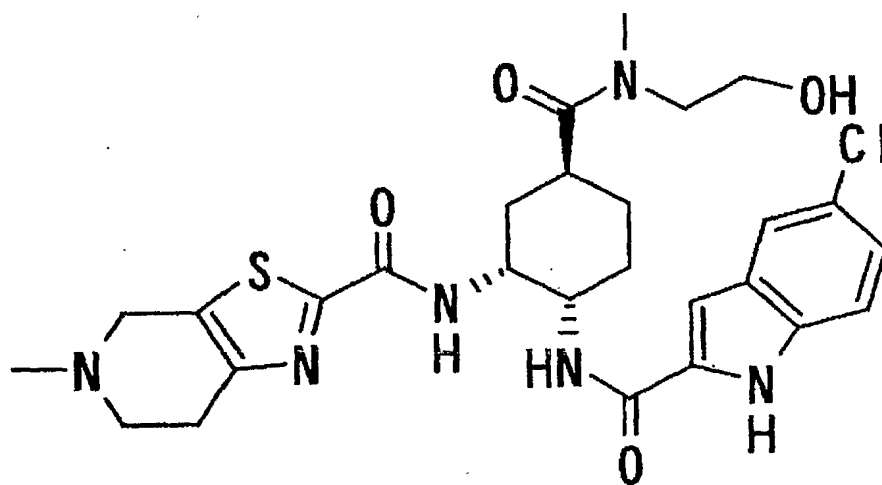
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.99 (6H, m), 2.80,

3.01 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.03 (1H, br. s), 3.16 (2H, s), 3.23 (3H, s), 3.35–3.67 (6H, m), 4.09–4.16 (1H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.04–7.06 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.29–8.41 (2H, m), 11.59 (1H, br. s), 11.80 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 587 ($M+H$)⁺.

[実施例65] N-((1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

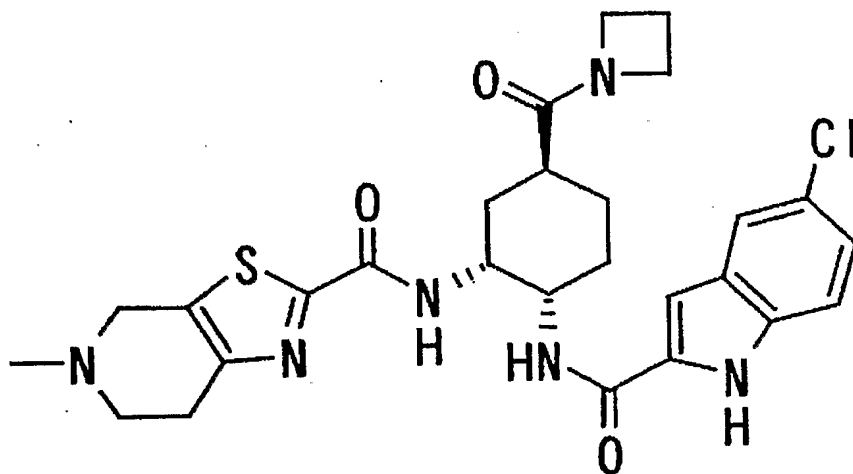


実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.50–1.55 (1H, m), 1.74–1.84 (3H, m), 1.94–1.97 (2H, m), 2.67, 3.02 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.10–3.68 (9H, m), 4.11–4.13 (1H, m), 4.43–4.66 (4H, m), 7.

0.5 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.7, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.68 (1H, s), 8.34–8.40 (2H, m), 11.47 (1H, br. s), 11.79 (1H, s). MS (FAB) m/z : 573 ($M+H$)⁺.

[実施例66] N-((1R, 2S, 5S)-5-(1-アゼチジニルカルボニル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

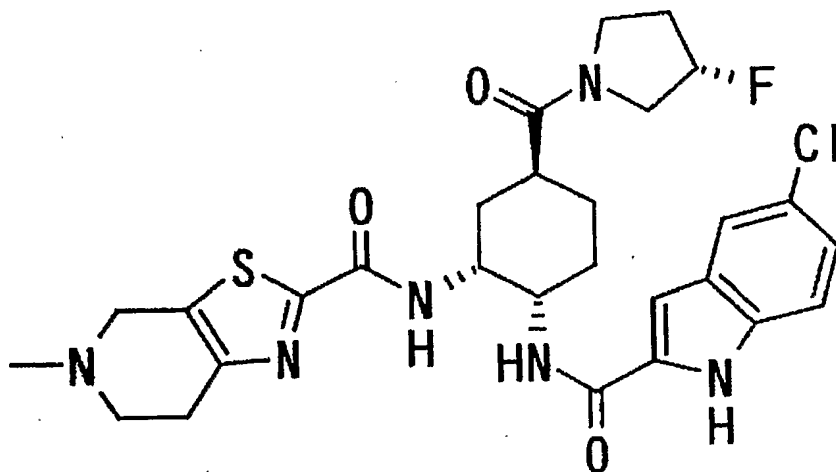


実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物とアゼチジン 塩酸塩から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.47–1.55 (1H, m), 1.65–1.82 (3H, m), 1.88–2.01 (2H, m), 2.16 (2H, quint., $J=7.6$ Hz), 3.17–3.67 (5H, m), 3.82 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.02–4.14 (3H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.7, 1.7$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.38 (1H, d, J

=7.6 Hz), 11.41 (1H, br. s), 11.80 (1H, s). MS (FAB) m/z : 555 (M+H)⁺.

[実施例67] N-((1R, 2S, 5S) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- { [(3S) -3-フルオロピロリジン] カルボニル } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



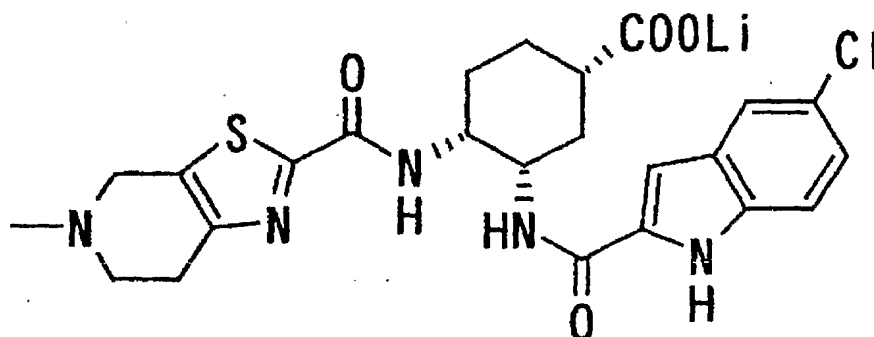
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物と (S) -3-フルオロピロリジン (Synlett., 1995年, 55頁) から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23-3.77 (22H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.58-4.51 (1H, m), 5.23-5.42 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 8.34-8.37 (2H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 587 (M+H)⁺.

[実施例68] (1R*, 3R*, 4S*) -3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -4- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シ

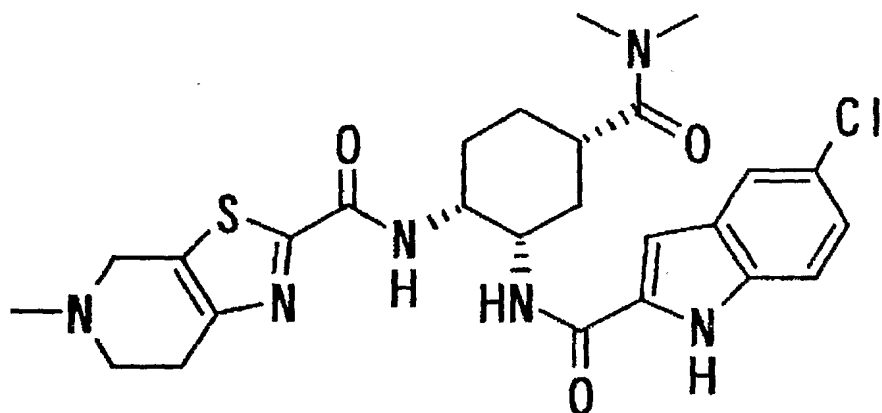
クロヘキサンカルボン酸 リチウム塩



実施例 51 で得た化合物 (1.20 g) をテトラヒドロフラン (32 ml) に溶解し、氷冷下、水酸化リチウム (60.8 mg), 水 (4 ml) を順次加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–1.70 (2H, m), 1.70–2.05 (4H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.25–2.40 (4H, m), 2.50–2.80 (4H, m), 3.45–3.65 (3H, m), 4.10–4.30 (2H, m), 7.00–7.20 (2H, m), 7.50–7.65 (2H, m).

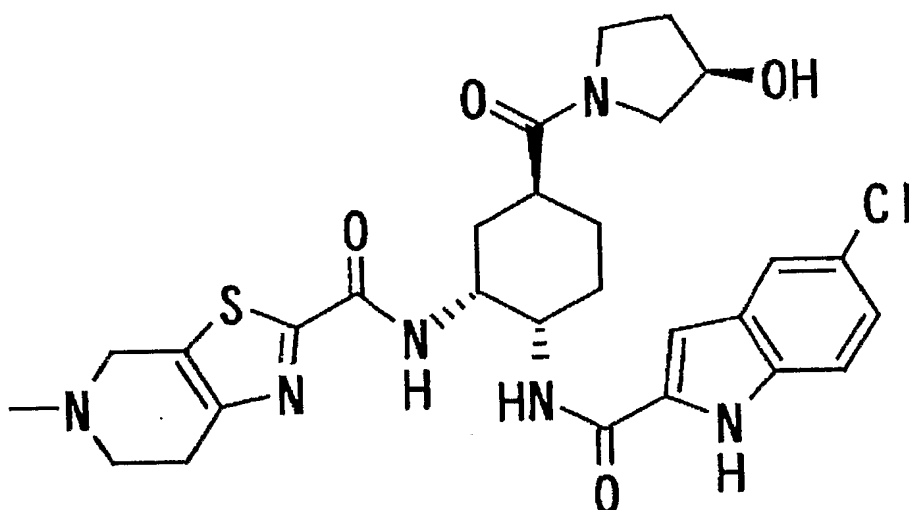
[実施例 69] N- { (1R*, 2S*, 4S*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 57 と同様の方法で、実施例 68 で得た化合物とジメチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.60 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90–3.05 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.15–3.75 (4H, m), 4.25–4.75 (4H, m), 7.02 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 11.20 (1H, br), 11.79 (1H, s).
 $\text{MS (FAB)} m/z$: 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 70] N-((1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジニル]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



1) 参考例 58 で得た化合物 (1.18 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、1 規定塩酸 (240 μ l) および水酸化パラジウム (221 mg) を加え、水素を導入し室温で 4.5 時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、粗製の (3R) - 3 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ピロリジン 塩酸塩 (984 mg) を得た。

得られた生成物 (249 mg)、実施例 58 で得た化合物 (295 mg)、1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (126 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (87 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (450 μ l) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 3 : 97) に付し、N - ((1R, 2S, 5S) - 5 - [((3R) - 3 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ピロリジニル) カルボニル] - 2 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2

ーカルボキサミド (248mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s), 1.50–1.60 (1H, m), 1.75–2.10 (5H, m), 2.20–2.50 (2H, m), 2.54 (3H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 2.60–3.00 (5H, m), 3.30–3.80 (6H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.40–4.70 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.30–7.50 (8H, m), 7.60–7.70 (5H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 9.38 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 823 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2) 上記の生成物 (240mg) をピリジン (10ml) に溶解し、氷冷下、フッ化水素・ピリジン (3.0ml) を滴下し、0℃で4.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に酢酸 エチル エステル (80ml) を加えて希釈し、希釈した反応液を氷に注いだ。この溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19→1:9) に付した。得られた粗精製物を塩化メチレンおよびメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (225 μ l) を加えて一度乾固し、残さにメタノール–ジエチルエーテルを加えて固化し、標題化合物 (114mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–2.10 (6H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.80 (8H, m), 4.10–5.10 (6H, m), 7.05 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.10–11.40 (1H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 585 (M+H)⁺.

[実施例 7 1] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法で、参考例 118 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.11-2.15 (1H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 2.41-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.70-2.75 (1H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.58 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.71 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.87-3.93 (1H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (1H, s), 9.21 (1H, s).

[実施例 7 2] N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 7 1 で得た化合物 (100 mg) をクロロホルム (2 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) および水 (0.5 ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=19：1) で精製した。得られた無色固体をメタノール (4 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.38 ml) を加え、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.83–1.90 (1H, m), 2.08–2.10 (1H, m), 2.28–2.32 (1H, m), 2.50–2.59 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.96 (1H, t, $J=13.0\text{ Hz}$), 3.06–3.10 (2H, m), 3.33–3.36 (3H, m), 4.02–4.04 (2H, m), 4.55–4.57 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.75 (1H, s).

[実施例 7 3] N -[(1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N -[(1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 7 2 で得た化合物 (133 mg) をピリジン (8 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶媒に溶解し、塩酸ヒドロキルアミン (30 mg) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、酢酸 エチル エステル

で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝97：3→17：3）で精製し、標題化合物（131mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43–1.86 (3H, m), 1.98–2.03 (1H, m), 2.26–2.30 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.47–2.51 (1H, m), 2.67–2.71 (1H, m), 2.78–2.86 (3H, m), 3.86–3.43 (2H, m), 4.16–4.24 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.13–7.16 (1H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.46, 7.50 (total 1H, s), 7.56–7.64 (2H, m), 9.59, 9.62 (total 1H, s).

[実施例74] $\text{N-}((7\text{R}^*, 8\text{S}^*)-8-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}] \text{アミノ}\}-1, 4\text{-ジオキサスピロ}[4.5]\text{デク-7-イル})-5\text{-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド}$ または $\text{N-}((7\text{R}^*, 8\text{S}^*)-7-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}] \text{アミノ}\}-1, 4\text{-ジオキサスピロ}[4.5]\text{デク-8-イル})-5\text{-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド}$

実施例2と同様の方法で、参考例120で得た化合物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69–1.87 (6H, m), 2.14–2.17 (1H, m), 2.30–2.32 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.70–2.75 (1H, m), 2.81–2.89 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.89–3.91 (1H, m), 3.99 (4H, s), 4.37–4.40

(1H, m), 6.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.15 (1H, s).

[実施例75] N-[(1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または

N-[(1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(メトキシミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

1) 参考例124で得た化合物 (2.21 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (6 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、真空ポンプで乾燥した後、N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (500 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (593 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (473 mg) およびN-メチルモルホリン (2.8 ml) を加え、室温で10時間攪拌した。さらに5-クロロインドール-2-カルボン酸 (242 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (237 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (189 mg) を加え、4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸 エチル エステルおよび酢酸 エチル エステルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=97:3→4:1) で精

製し、N-[(1R*, 2S*)-2-アミノ-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (368mg) 及び

N-[(1R*, 2S*)-2-アミノ-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (300mg) を得た。

2) 上記の反応で得られた一方のN-[(1R*, 2S*)-2-アミノ-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミドまたはN-[(1R*, 2S*)-2-アミノ-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミドと参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、標題化合物(メトキシイミノ基部分のsynおよびanti異性体混合物)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.00 (3H, m), 2.26-2.56 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.80-2.83 (4H, m), 3.57 (1H, q, J=15.4Hz), 3.70 (1H, q, J=15.4Hz), 3.84, 3.85 (total 3H, s), 4.08-4.14 (1H, m), 4.26-4.30 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.56 (1H, m), 9.42, 9.55 (total 1H, s).

【実施例76】 N-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(立体異性体A)またはN-((1R*, 2S*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(立体異性体A)

1) 実施例75の1)と同様の方法で、参考例125で得た(1R*, 2S*)体

(立体異性体A)のtert-ブトキシカルボニル基を除去した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させることにより、N-((1R*, 2S*)-2-アミノ-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド(立体異性体A)及びN-((1R*, 2S*)-2-アミノ-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド(立体異性体A)を得た。

2) 上記生成物と参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、N-((1R*, 2S*)-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(立体異性体A)またはN-((1R*, 2S*)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(立体異性体A)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (9H, s), 1.55-1.61 (1H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.68-2.76 (1H, m), 3.56 (1H, s), 3.57 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.72 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.71-3.81 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.37-7.44 (7H, m), 7.59 (1H, s), 7.65-7.68 (6H, m), 9.30 (1H, s).

3) 上記の反応で得られた化合物から、実施例28の3)と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25–1.30 (2H, m), 1.45–1.64 (2H, m), 1.86 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 1.98–2.03 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.66–2.73 (2H, m), 2.75–2.79 (2H, m), 3.54 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 3.96–4.02 (2H, m), 4.78 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.69 (1H, s).

[実施例77] $\text{N}-((1R^*, 2S^*)-2-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-5\text{-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキシル})-5\text{-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド (異性体A1)}$ または $\text{N}-((1R^*, 2S^*)-2-\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-4\text{-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル})-5\text{-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド (異性体A2)}$

実施例2と同様の方法で、参考例128で得た化合物に参考例10で得た化合物を反応させて、標題化合物を得た。

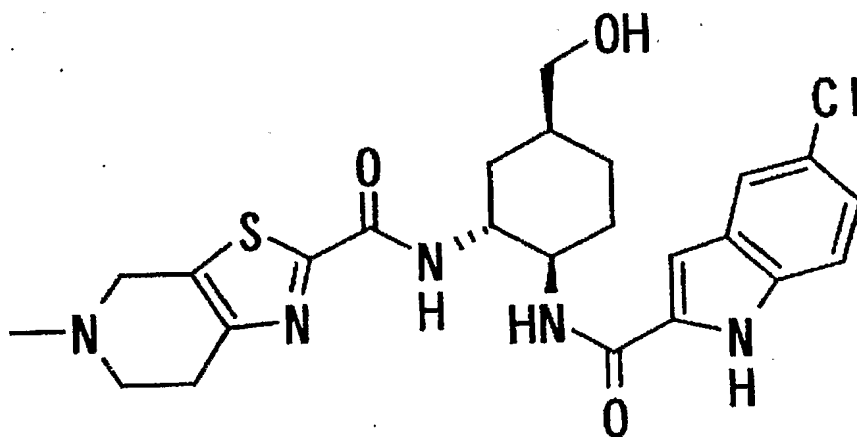
異性体A1:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (3H, s), 1.33–1.82 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.67–3.64 (8H, m), 4.02–4.10 (2H, m), 4.67 (1H, br. s), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.21–8.26 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.73 (1H, br. s)
 $\text{MS (FAB) } m/z$: 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

異性体A2:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, s), 1.33–1.79 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.65–3.63 (8H, m), 3.88–3.94 (1H, m), 4.20–4.25 (1H, m), 4.59 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.29 (1H, br), 8.43 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 11.67 (1H, br) MS (FAB) m/z : 502 ($M+H$) $^+$.

[実施例78] N-[(1R⁺, 2R⁺, 5S⁺)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



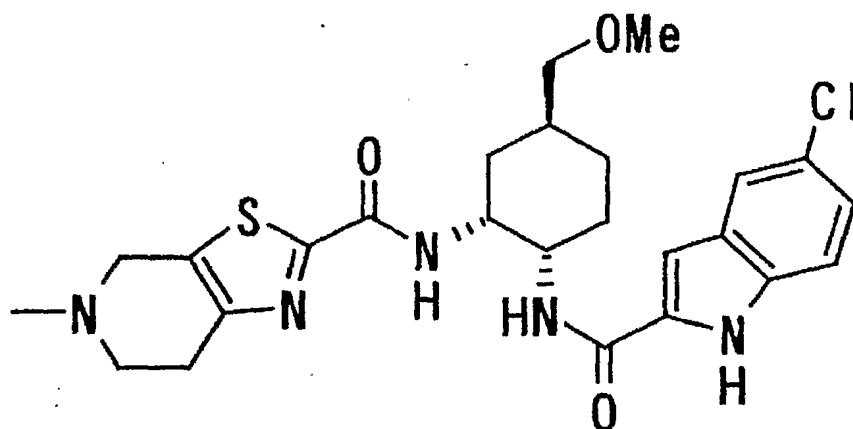
実施例49と同様にして、参考例129で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–1.90 (5H, m), 2.07–2.26 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.67–2.95 (4H, m), 3.55–3.80 (4H, m), 3.80–3.95 (1H, m), 4.13–4.25 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 7.17 (1H,

dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.23–7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.58 (1H, br. s), 9.29 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 502 ($M+H$)⁺.

[実施例79] N-[(1R^{*}, 2S^{*}, 5S^{*})-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

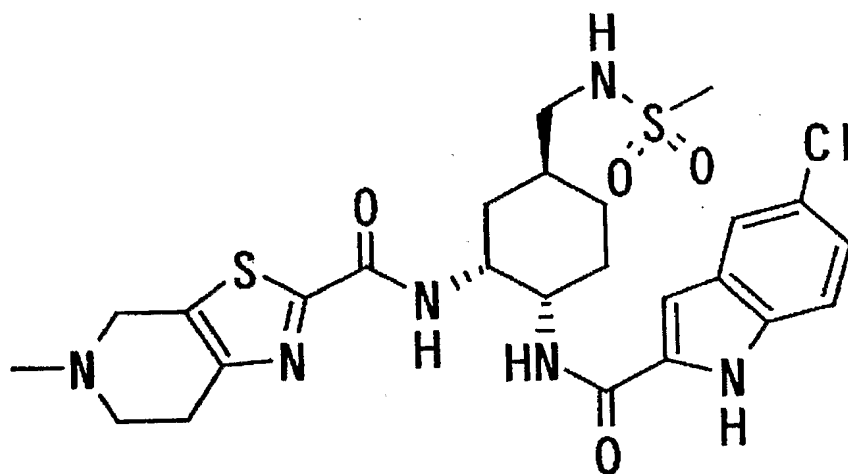


実施例49と同様にして、参考例135で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20–1.38 (1H, m), 1.50–1.67 (2H, m), 1.88–2.03 (2H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.21–2.32 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.75–2.95 (2H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 4.04–4.13 (1H, m), 4.53–4.62 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H,

d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.49 (1H, br. s).

[実施例80] N-((1R*, 2S*, 5S*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



1) 参考例137で得た化合物(437mg)をエタノール(5ml)に溶解し、室温にて4規定塩酸ジオキサン溶液(5ml)を加え、13時間攪拌した。溶媒を留去し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.7ml)、参考例10で得た化合物(300mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(162mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(230mg)を加え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=97:3)で精製し、N-((1R*, 2S*, 5S*)-5-(アジドメチル)-2-{{[(5-クロロインドール-2-

イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (330 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15-2.08 (7H, m), 2.33 (3H, s), 2.34-2.95 (6H, m), 3.64 (2H, s), 4.05-4.17 (1H, m), 4.36-4.47 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 11.8 (1H, s).

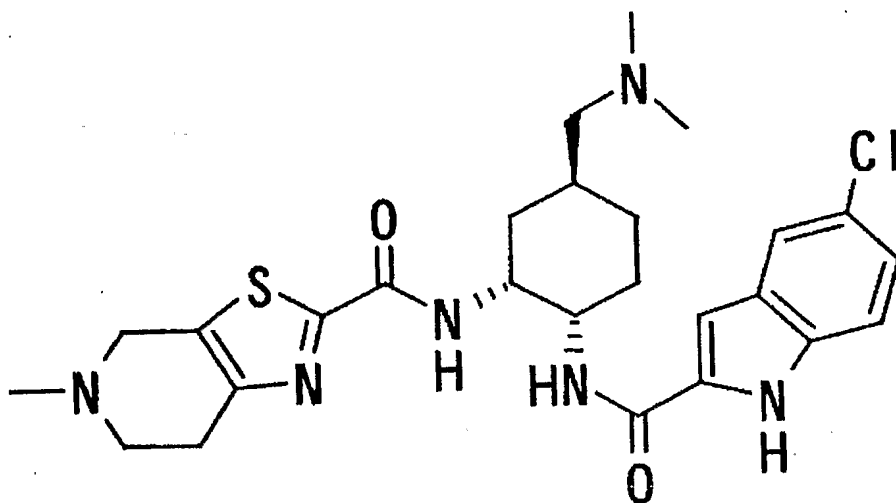
2) 上記の反応で得た化合物 (300 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて168時間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去し粗製のN-((1R*, 2S*, 5S*)-5-(アミノメチル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (150 mg) をクロロホルム (6 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.2 ml)、塩化メタンスルホン (0.035 ml) を加え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=24:1) で精製し、標題化合物 (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.34 (2H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.90-2.30 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 2.90-3.05 (6H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.68-3.81 (2H, m), 3.98-4.0

8 (1H, m), 4.54–4.62 (1H, m), 6.10–6.19 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 579 ($M+H$)⁺.

[実施例 81] N-{(1R*, 2S*, 5S*)-2-[[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) メチル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩



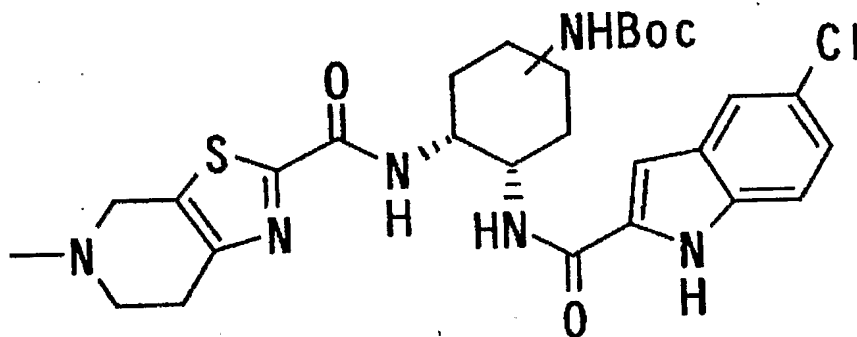
実施例 24 と同様の方法で、実施例 80 の 2) で得たアミンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.15–2.22 (7H, m), 2.40–2.65 (2H, m), 2.68–2.85 (6H, m), 2.92–3.08 (5H, m), 3.10–3.18 (2H, m), 4.08–4.20 (1H, m), 4.35–4.51 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.14–7.20 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H,

s), 8.25–8.42 (2H, m), 9.11 (1H, br. s), 9.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 (M+H)⁺.

[実施例 82] (3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B) および (3R*, 4S*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B)



参考例 140 で得た化合物 (立体異性体 B) (1.79 g) をテトラヒドロフラン (36 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.40 g) を加えて、水素気流下室温にて20時間攪拌した。触媒をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド (36 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェノール エステル (2.02 g) を加えて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸 エチル エステルと水を加えて不溶物を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄して粗製の (3R*, 4S*)-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミ

ノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (または (3 R^{*}, 4 S^{*}) - 4-アミノ-3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル) (異性体 B 1) (1.49 g) を得た。ろ液の有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール= 30:1 → 10:1) で精製し、(3 R^{*}, 4 S^{*}) - 4-アミノ-3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (または (3 R^{*}, 4 S^{*}) - 3-アミノ-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル) (異性体 B 2) (0.37 g) を得た。

実施例 2 と同様の方法で、上記の異性体 B 1 と参考例 10 で得た化合物から標題化合物の一方を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25-1.50 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-2.20 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-3.00 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.13 (1H, br. s), 4.43 (1H, br. s), 6.92 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.1 Hz), 11.78 (1H, s). MS (FAB) m/z: 587 (M+H)⁺.

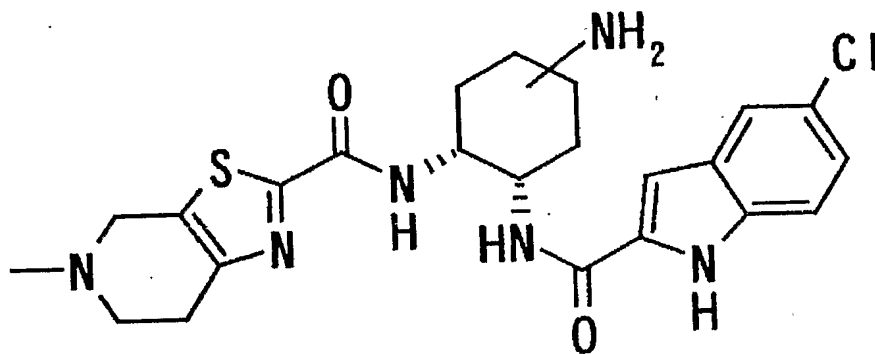
また、同様の方法で、上記の異性体 B 2 から他方の標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15-1.30 (1H, m), 1.35 (9H, s), 1.45-1.60 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.

3.4 (3H, s), 2.65–2.85 (4H, m), 3.55–3.70 (3H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.40 (1H, br. s), 6.80 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.15–7.25 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 587 ($M+H$)⁺.

[実施例 83] N-((1R*, 2S*)-5-アミノ-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (または N-((1R*, 2S*)-4-アミノ-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド) 塩酸塩 (立体異性体 B)

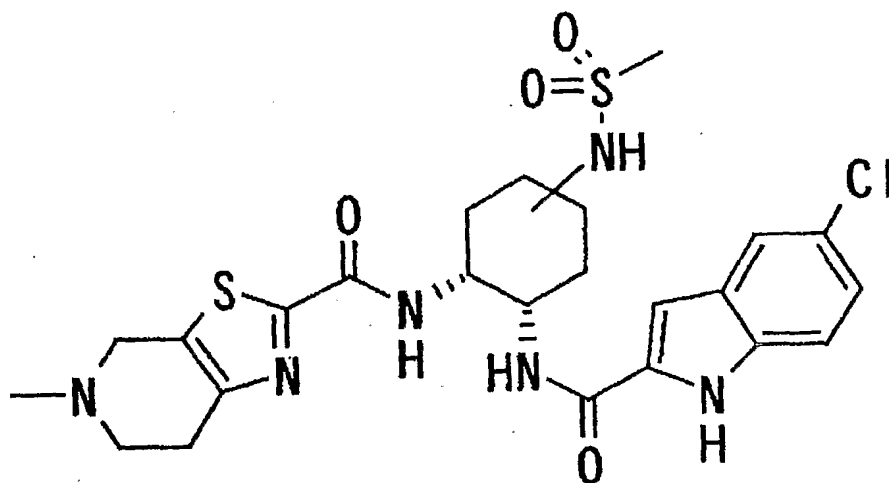


実施例 82 において異性体 B 1 から合成した化合物 (立体異性体 B) (1.1 g) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁し、塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをゲルろ過 (Sephadex LH-20, メタノール) で精製し、標題化合物 (1.05 g) を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.55–1.65 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 1.95–2.20 (2H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10–3.20 (1H, m), 3.20–3.50 (3H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.55–4.65 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.05–8.30 (3H, br), 8.40–8.50 (2H, m), 11.70–11.90 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 487 ($M+H$) $^+$.

[実施例 84] N-[(1R*, 2S*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [(メチルスルホニル) アミノ] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミドまたは N-[(1R*, 2S*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -4- [(メチルスルホニル) アミノ] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体 B)



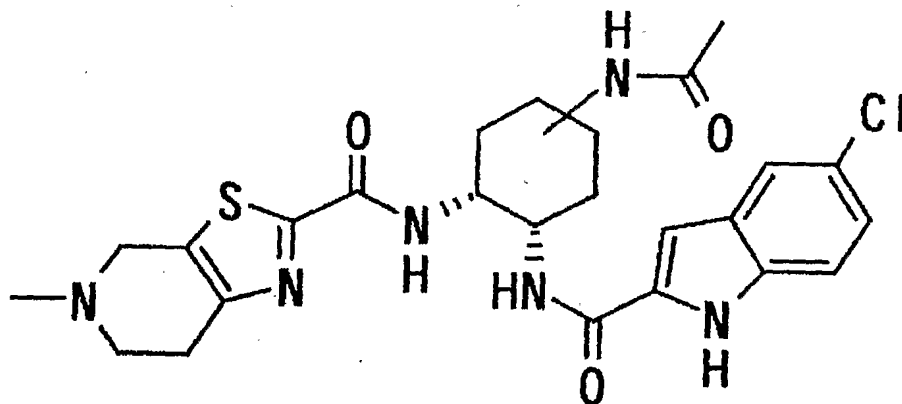
実施例 83 で得た化合物 (0.20 g) を塩化メチレン (7 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.16 ml) および塩化メタンスルホニル (28 μ l) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=30:1 \rightarrow 15:1) で精製し、標題化合物 (67.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.55 (1H, m), 1.65–1.85 (2H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.75–2.95 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.55–3.80 (3H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 85] N-((1R*, 2S*) -5-(アセチルアミノ)-2-{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5

ーメチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミドまたはN-((1R*, 2S*) -4-(アセチルアミノ)-2-{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル)-5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体B)



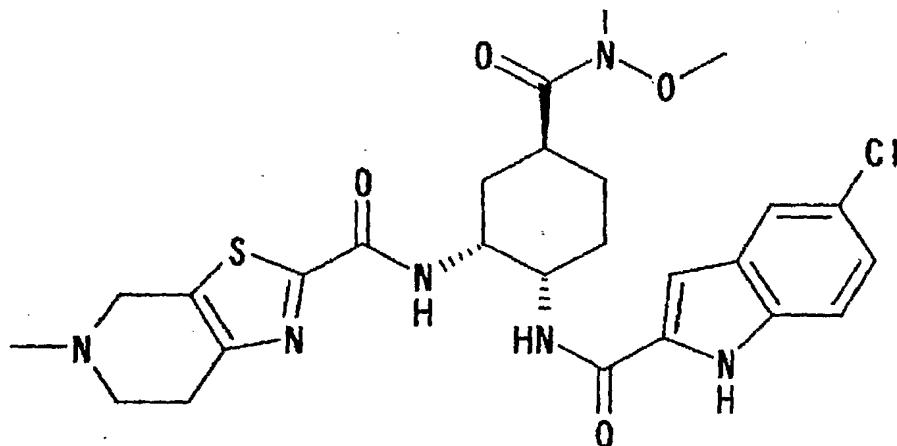
実施例83で得た化合物 (立体異性体B) (0.20 g) を塩化メチレン (7 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.16 ml) および無水酢酸 (34 μ l) を加えて室温にて20時間攪拌した。反応液に塩化メチレンおよび水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を濾取した。濾液の有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=15:1 \rightarrow 10:1) で精製し、標題化合物 (0.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–1.70 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.80–2.05 (3H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.80–3.00 (4H, m), 3.75–4.00 (3H, m), 4.15–4.30 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 1.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

z), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 528 ($M+H$)⁺.

[実施例 86] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



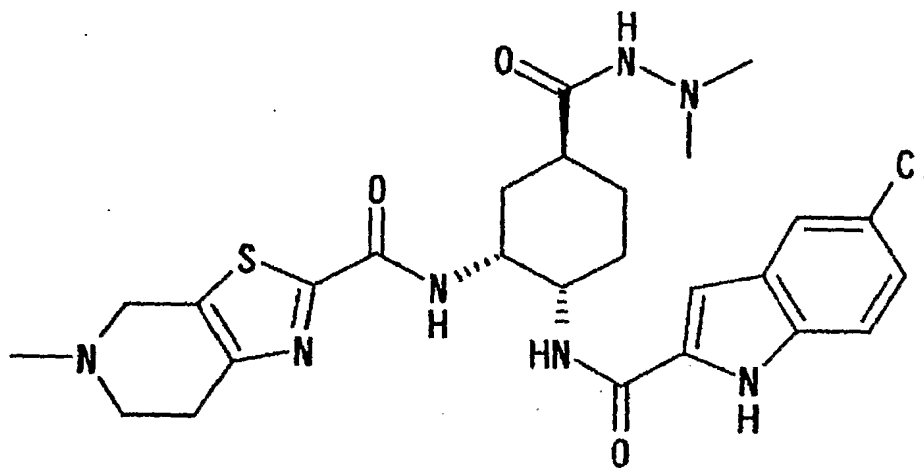
実施例 58 で得た化合物 (250 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (142 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (111 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (89 mg)、N-メチルモルホリン (213 ml) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 47:3 → 23:2) にて精製し、無色アモルファス状固体 (179 mg) を得た。これをメタノール-テトラヒドロフランに溶かし、1 規定塩酸エタノール

溶液 (960 ml) を加え、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.91 (4H, m), 1.96–2.00 (1H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.93–3.03 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.10–3.28 (2H, m), 4.16–4.19 (1H, m), 4.50–4.52 (1H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.41 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.81 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 559 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 87] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(2,2-ジメチルヒドラジノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



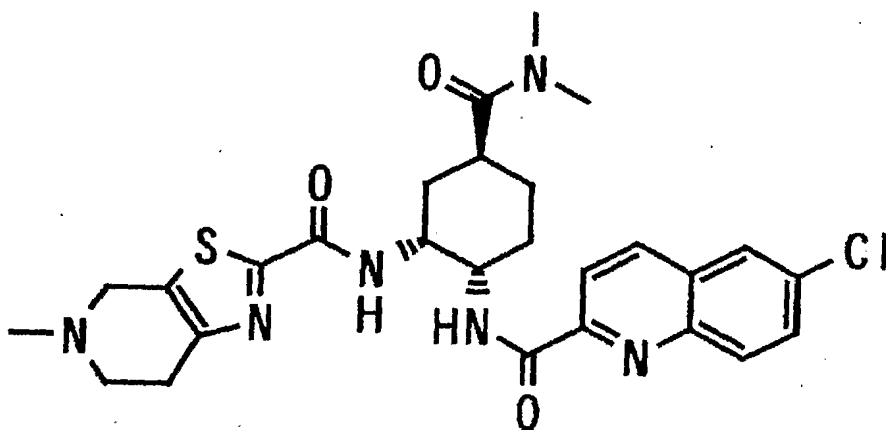
実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物と N, N-ジメチルヒドラジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49–1.54 (1H, m), 1.76–1.81 (2H, m), 1.89–1.93 (2H, m), 2.07–2.1

7 (1H, m), 2.33–3.60 (14H, m), 4.15–4.19 (1H, m), 4.40–4.47 (2H, m), 4.70–4.72 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (1H, s), 8.17–8.22 (1H, m), 8.41–8.43 (1H, m), 11.80 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 558 ($M+H$)⁺.

【実施例 88】 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-2-キノリンカルボキサミド 塩酸塩



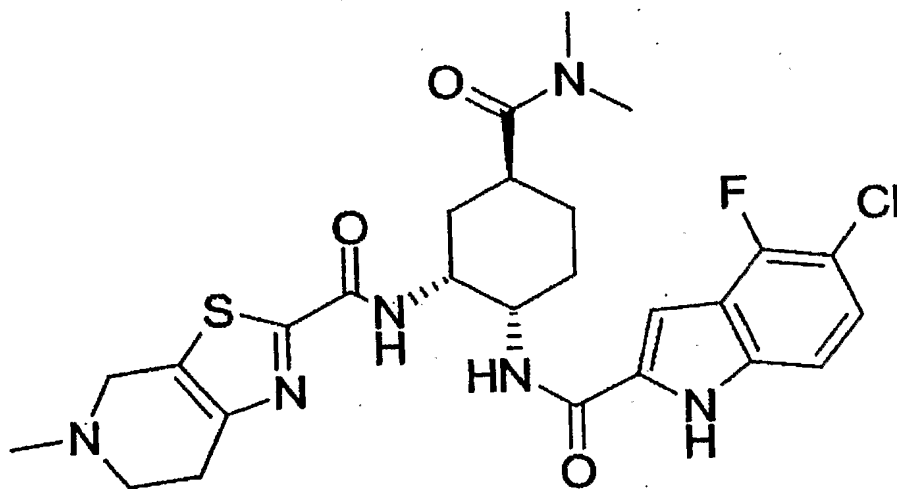
実施例 49 と同様の方法で参考例 145 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.75–1.90 (3H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.00–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10–3.30 (5H, m), 3.56 (1H, br), 4.10–4.20 (1H, m), 4.40–4.70 (2H, m), 7.88 (2H,

s), 8.15 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 555 ($M+H$)⁺.

[実施例 89] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

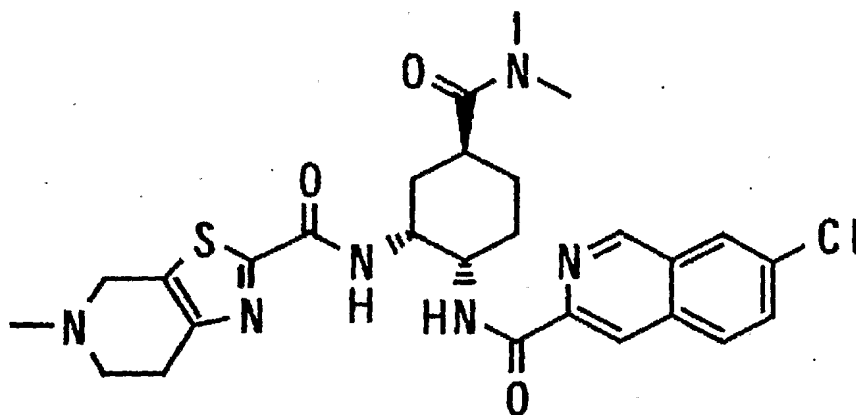


参考例 91 と同様の方法で参考例 144 で得た化合物と参考例 274 で得た化合物を縮合させて得られた化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、続いて参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.24-1.98 (6H, m), 2.33-3.33 (6H, m), 2.81 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.12 (1H, br. s), 4.30-4.70 (1H, m), 4.60 (1H, br. s), 7.21 (1H, s), 7.27 (2H, br. s), 8.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 12.11 (1H, s). MS (FAB) m/z : 561 (M

+H)⁺.

[実施例90] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

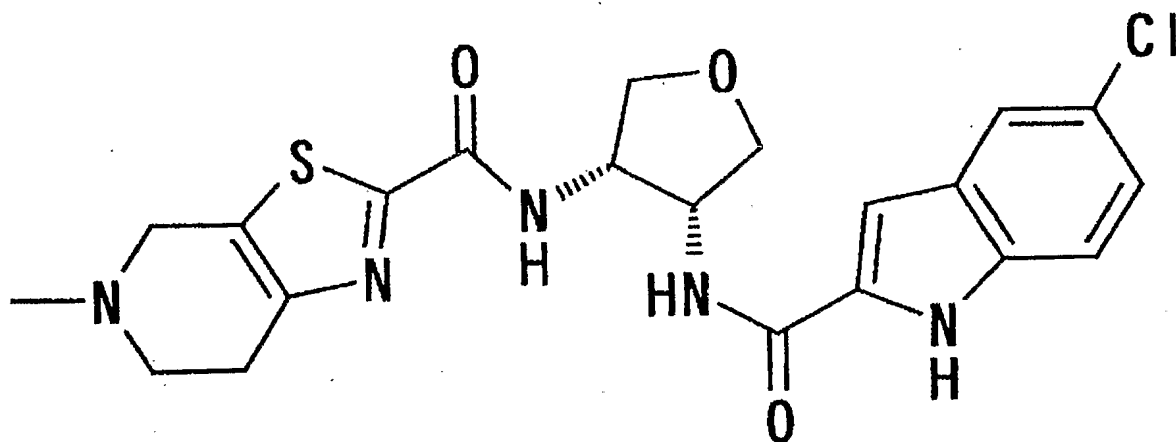


実施例49と同様の方法で参考例146で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45-1.65 (1H, m), 1.70-1.85 (3H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.95-3.10 (1H, m), 3.10-3.40 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.40-4.60 (2H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 7.83-7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.85-9.00 (2H, m), 9.30-9.40 (1H, m). MS (FAB) m/z: 555 (M+H)⁺.

[実施例91] N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2

ーイル) カルボニル] アミノ} テトラヒドロフランー 3-イル) - 5-メチル-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキ
サミド 塩酸塩



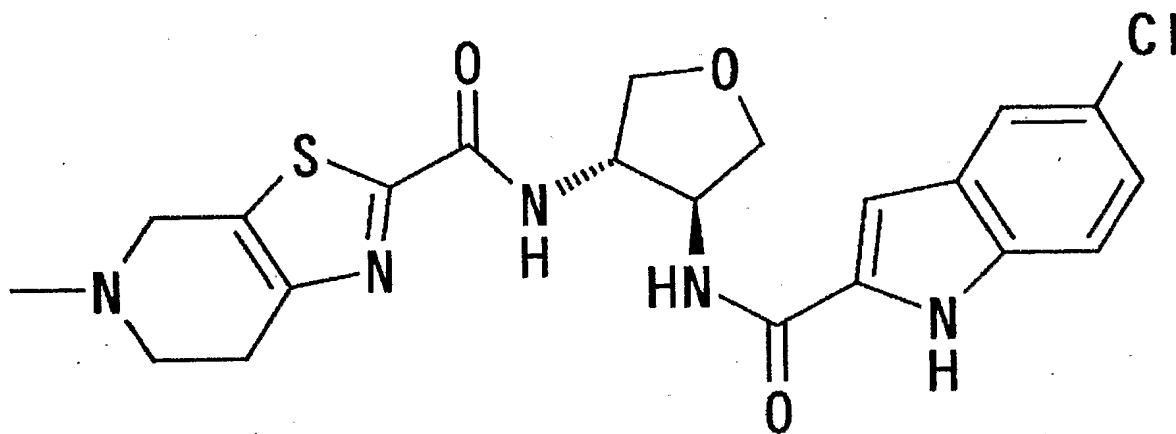
参考例 172 で得た化合物 (0.12 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、参考例 10 で得た化合物 (0.1 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (78 mg)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.2 g) を順次加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール (9 : 1) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 95 : 5) にて精製し、標題化合物の遊離塩基を得、塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物 (0.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 2.70-2.90 (4H, m), 3.67 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.86 (1H, d, $J=9.2, 6.3\text{ Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J=9.7, 4.1\text{ Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=9.7, 5.8\text{ Hz}$), 4.24 (1H, d, $J=9.2, 7.0\text{ Hz}$), 4.75-4.89 (1H, m), 4.92-

5. 03 (1H, m), 6. 88 (1H, s), 7. 20 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7. 33 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 35–7. 43 (1H, m), 7. 58 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 64 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 9. 38 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 460 ($M+H^+$).

[実施例 92] N-((3S, 4S)-4-{{(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル}アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



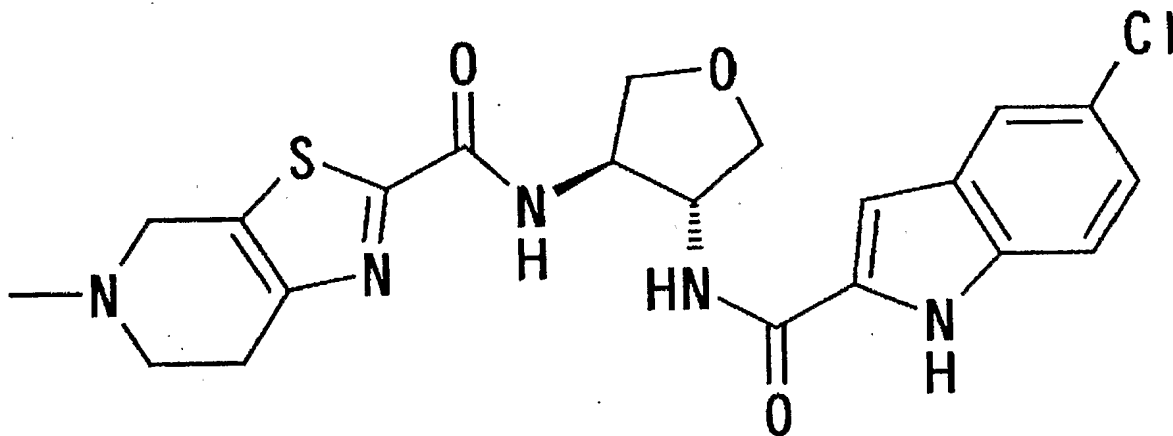
参考例 183 で得た化合物から、参考例 172 および実施例 91 の方法に準じて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 51 (3H, s), 2. 83 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 2. 93 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3. 72 (2H, s), 3. 78–3. 89 (2H, m), 4. 31 (1H, dd, $J=9.2, 7.3$ Hz), 4. 41–4. 56 (2H, m), 4. 63–4. 75 (1H, m), 6. 88 (1H, s), 7. 22 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7. 32 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 35–7. 46 (1H, m), 7. 55 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7. 60 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.

3.8 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 460 ($M+H^+$).

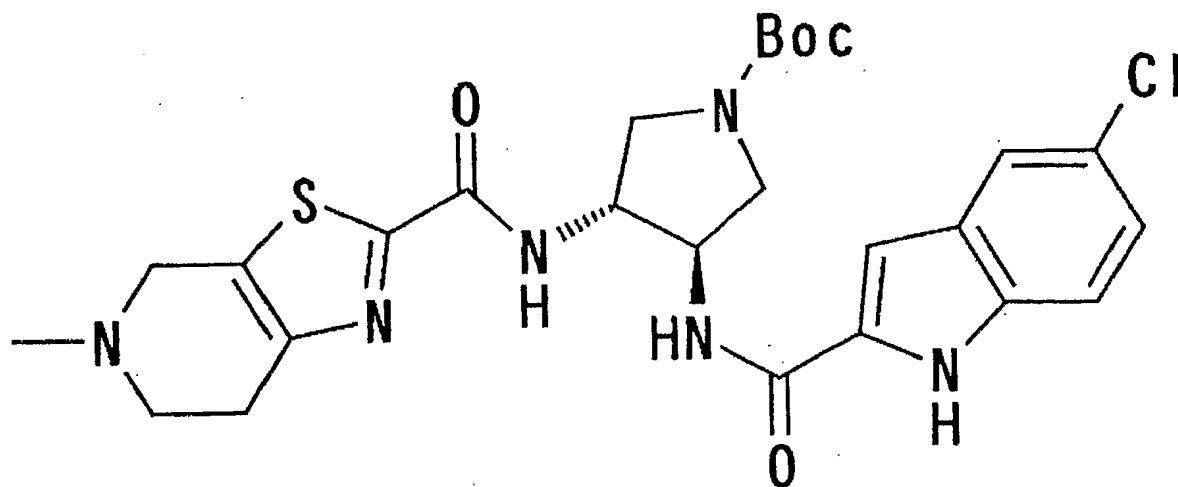
[実施例 9.3] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 1.8.7 で得た化合物から、参考例 1.7.2 および実施例 9.1 の方法に準じて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ および MS (FAB): 鏡像体である実施例 9.2 と一致。

[実施例 9.4] (3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



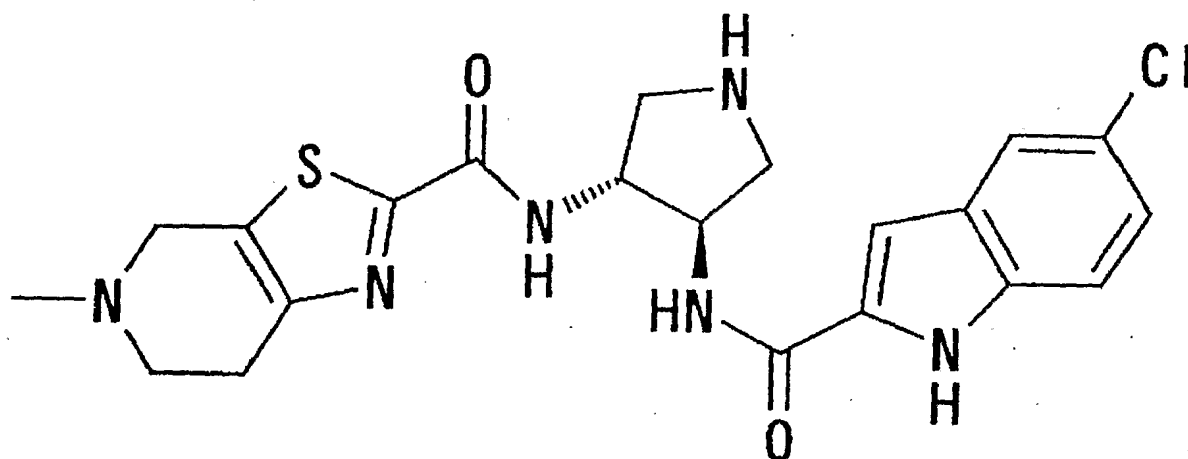
参考例 193 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 の方法に準じて、標題化合物を得た。

融点：190–192℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.74–2.81 (4H, m), 3.24–3.37 (2H, m), 3.54–3.70 (2H, m), 3.96–4.00 (1H, m), 4.15–4.23 (1H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 4.77–4.82 (1H, m), 6.79, 6.87 (total 1H, each s), 7.12–7.95 (5H, m), 9.91, 9.97 (total 1H, each s).

MS (FAB) m/z : 559 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 95] N-((3R, 4R) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 94 で得た化合物 (170 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し室温にてトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え 1 時間攪拌した。濃縮後、クロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水＝7：3：1，下層) にて精製し、目的物に塩酸メタノールを加え塩酸塩とし標題化合物 (90 mg) を得た (NMR は遊離塩基にて測定)。

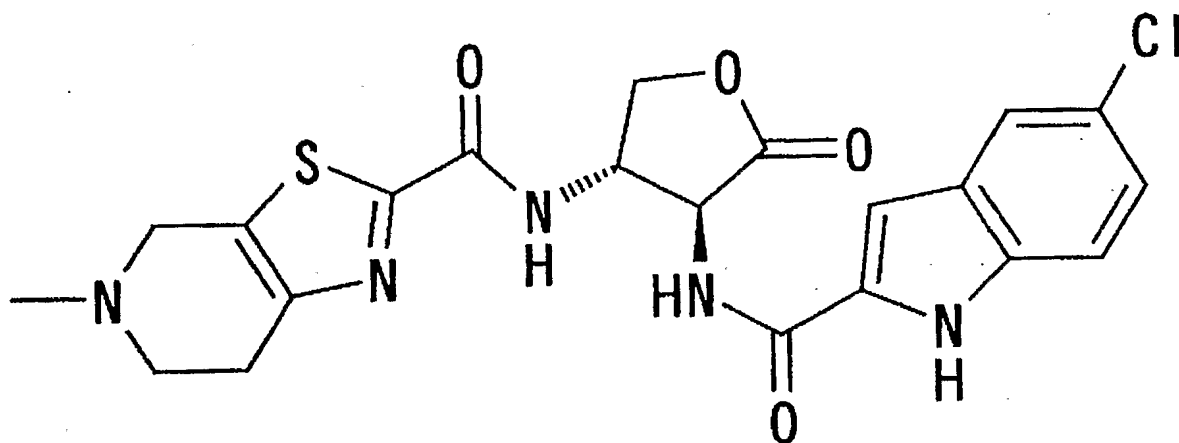
融点：248－250℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 2.70－2.80 (4H, m), 2.97－3.05 (2H, m), 3.46－3.68 (4H, m), 4.49－4.52 (1H, m), 4.60－4.65 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.05－7.08 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.89 (2H, br), 10.51 (1H, br)。

MS (FAB) m/z : 459 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[実施例 96] N-((3S, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2

一カルボキサミド 塩酸塩

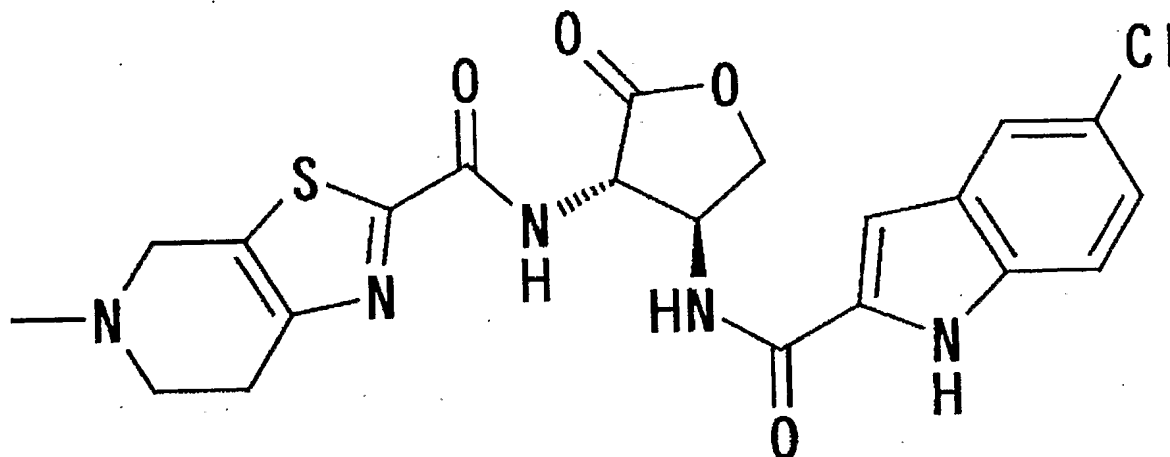


参考例 69 と同様にして、参考例 196 で得た化合物の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例 91 と同様にして、参考例 10 で得た化合物と反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.90 (3H, s), 3.02–3.17 (2H, m), 3.23–3.34 (4H, m), 4.20 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.61 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.92–5.01 (1H, m), 5.14–5.26 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 9.35 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 11.22–11.33 (1H, m), 11.89 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 474 ($M+H^+$).

[実施例 97] N-((3S, 4S)-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-一カルボキサミド 塩酸塩

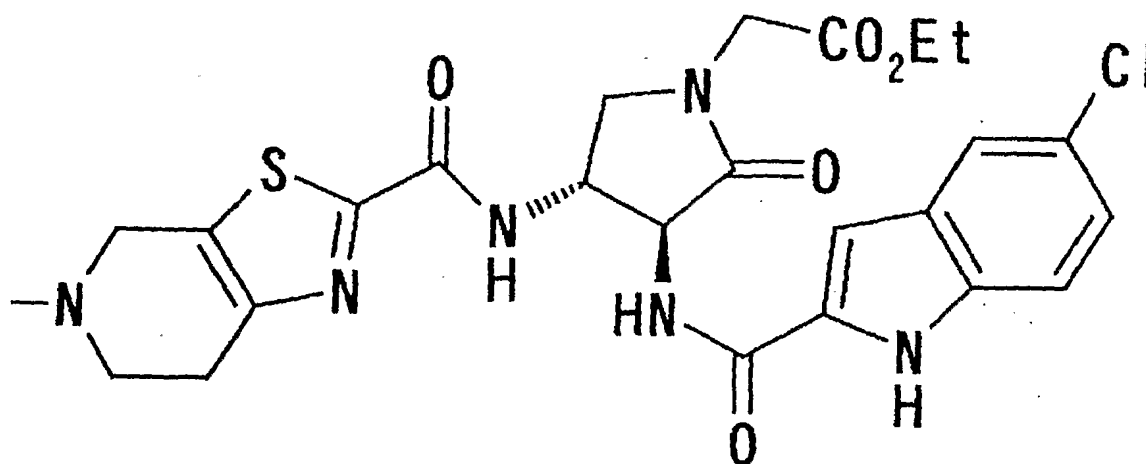


参考例 69 と同様にして、参考例 197 で得た化合物の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例 91 と同様にして、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.91–3.00 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.23 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.40–4.53 (1H, m), 4.96 (1H, dd, $J=10.8, 5.2\text{ Hz}$), 5.16 (1H, dd, $J=9.2, 7.3\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.51–8.63 (1H, m), 9.22 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 98] (3S, 4R)-2-(3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸 エチル エステル 塩酸塩



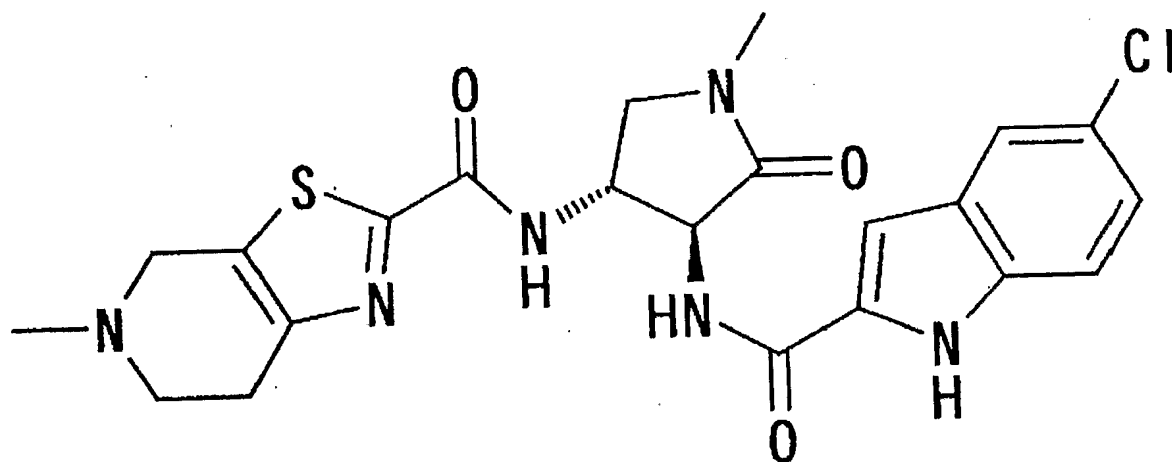
参考例 199 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た (NMR は、遊離塩基にて測定)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.35 (3H, s), 2.71–2.84 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.40 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 3.61 (2H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 3.

84 (1H, dd, $J=10.3, 5.6\text{ Hz}$), 4.01–4.23 (4H, m), 4.80–4.94 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 559 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 99] N-((3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

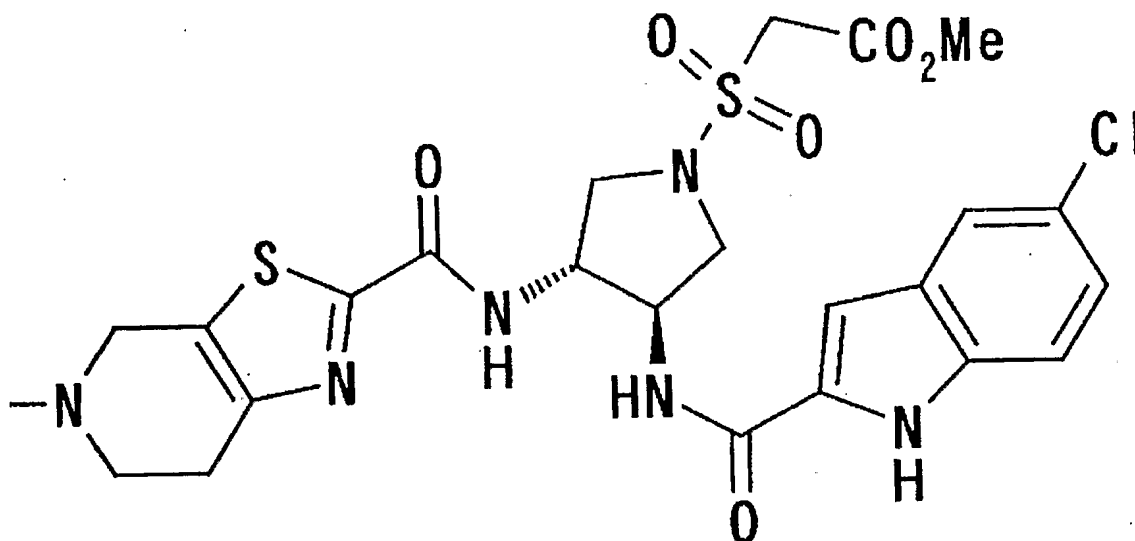


参考例 201 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 2.77–2.82 (2H, m), 2.86–2.91 (5H, m), 3.69 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.39–4.54 (3H, m), 4.93–4.98 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.05–7.34 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.00 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 487 ($M+H^+$).

[実施例 100] 2-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]酢酸 メチル エステル

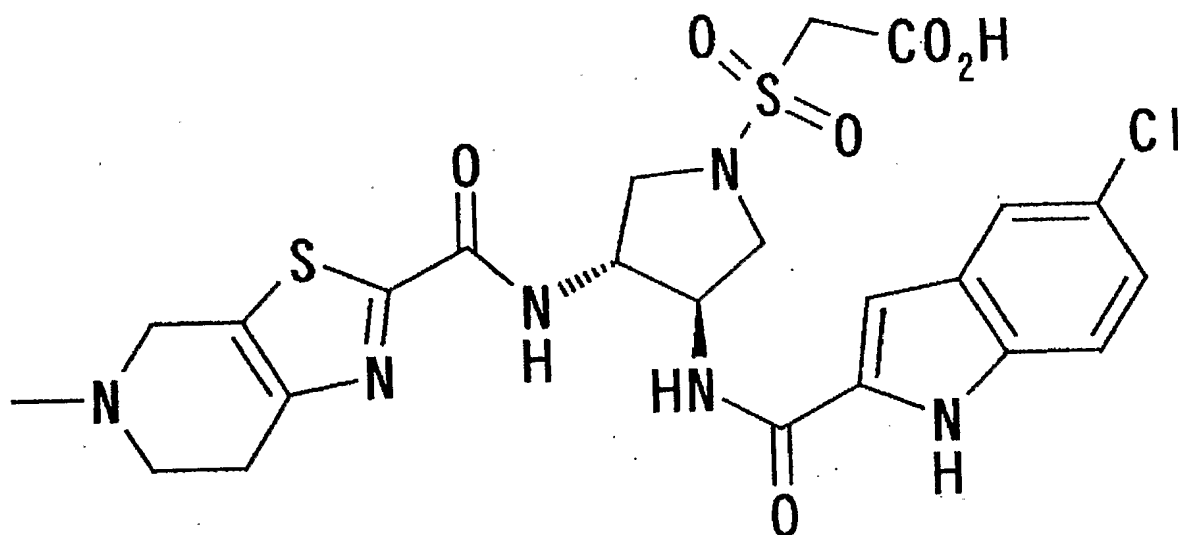


実施例 95 で得た化合物 (230 mg) およびトリエチルアミン (0.10 ml) を塩化メチレン (6.9 ml) に溶解し氷冷した。次いで、メトキシカルボニルメタンスルホニルクロライド (Synthesis, 321 頁, 1975 年) (105 mg) を加え室温に戻し一晩攪拌した。クロロホルムで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製後、メタノール-水より粉末化することにより標題化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 2.76–2.86 (4H, m), 3.49–3.73 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.94–3.98 (1H, m), 4.08–4.11 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.69–4.72 (1H, m), 4.88–4.91 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.27–7.28 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.81–7.86 (2H, m), 9.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 595 ($M+H^+$).

[実施例101] 2-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]酢酸

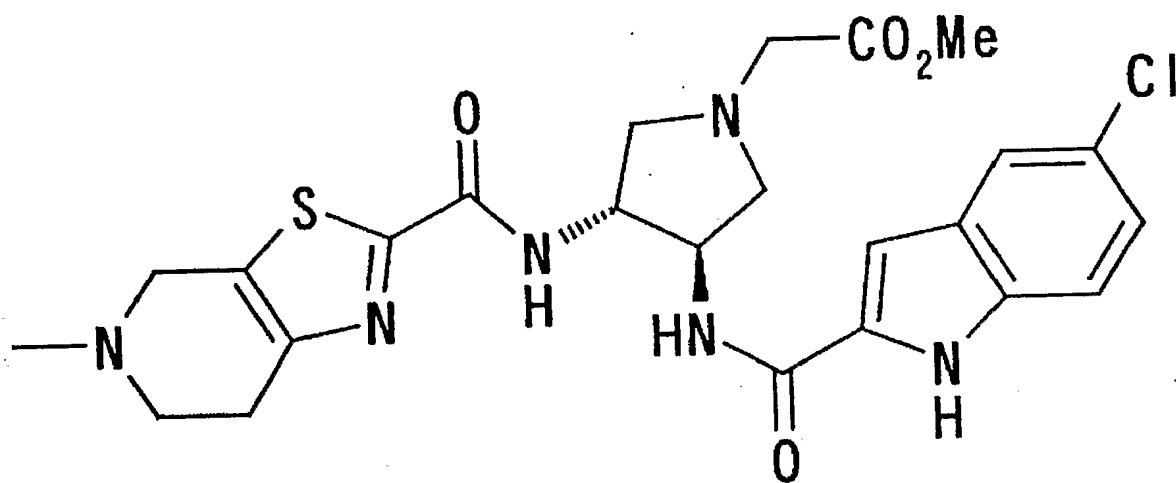


実施例100で得た化合物(100mg)をテトラヒドロフラン(4ml)－水(1ml)に溶解し、氷冷した。次いで、水酸化リチウム1水和物(7.8mg)を加え室温に戻し4時間攪拌した。1規定塩酸水溶液にて中和後、濃縮し析出物をろ取、水、50%エタノールにて洗浄、50℃にて一晩減圧乾燥することにより標題化合物(87mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 2.92 (4H, s), 3.34–3.43 (4H, m), 3.76–3.85 (2H, m), 4.27 (each 1H, AB type d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.65–4.71 (1H, m), 4.78–4.84 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.

12 (1H, d, J=8.2 Hz), 11.83 (1H, s).

[実施例102] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸メチルエステル

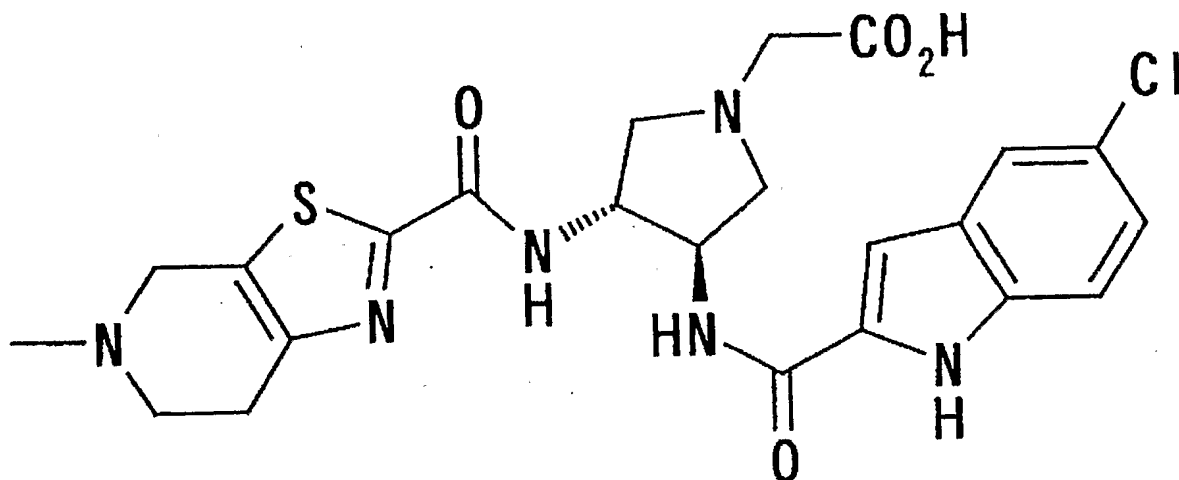


実施例95で得た化合物(230mg)および炭酸カリウム(90mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.6ml)に溶解し氷冷した。次いで、ブromo酢酸メチルエステル(0.062ml)を加え45分間攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：1)にて精製後、メタノール-水より粉末化し、標題化合物(190mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.73-2.95 (4H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.46 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.67 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 4.57-4.71 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.10-7.13 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.

5.3 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 10.22 (1H, s). MS (FAB) m/z : 531 ($M+H^+$).

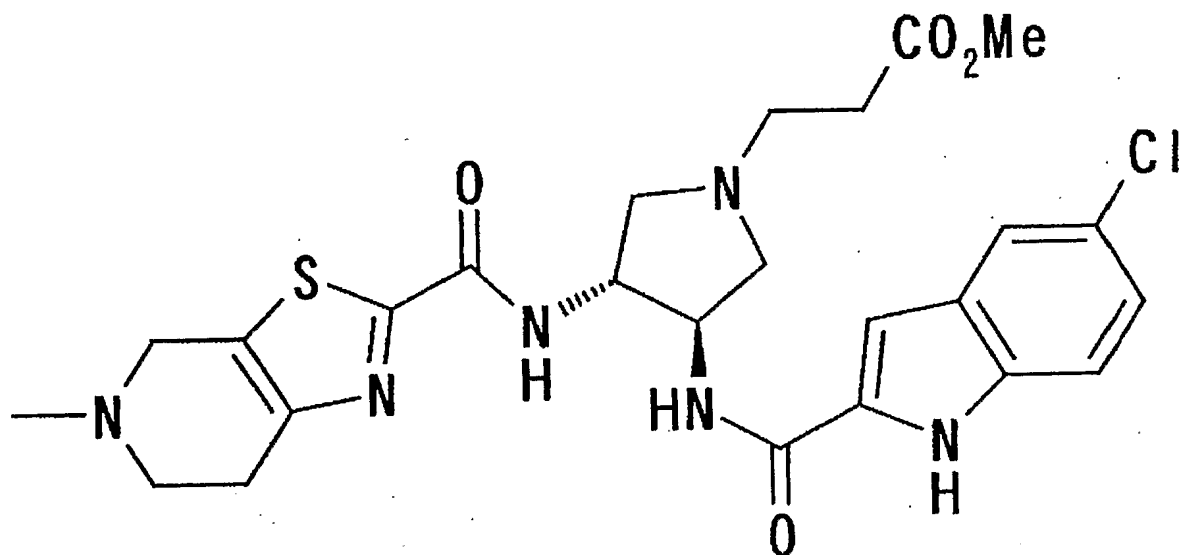
[実施例103] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸



実施例102で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.42 (3H, s), 2.69–2.87 (6H, m), 3.13 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.22 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.33 (each 1H, AB type d, $J=6.8$ Hz), 3.72 (2H, s), 4.53–4.60 (1H, m), 4.65–4.72 (1H, m), 7.16–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 8.85 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 9.00 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 11.79 (1H, s).

[実施例104] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テト

ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピ
ロリジン-1-イル) プロピオン酸 メチル エステル

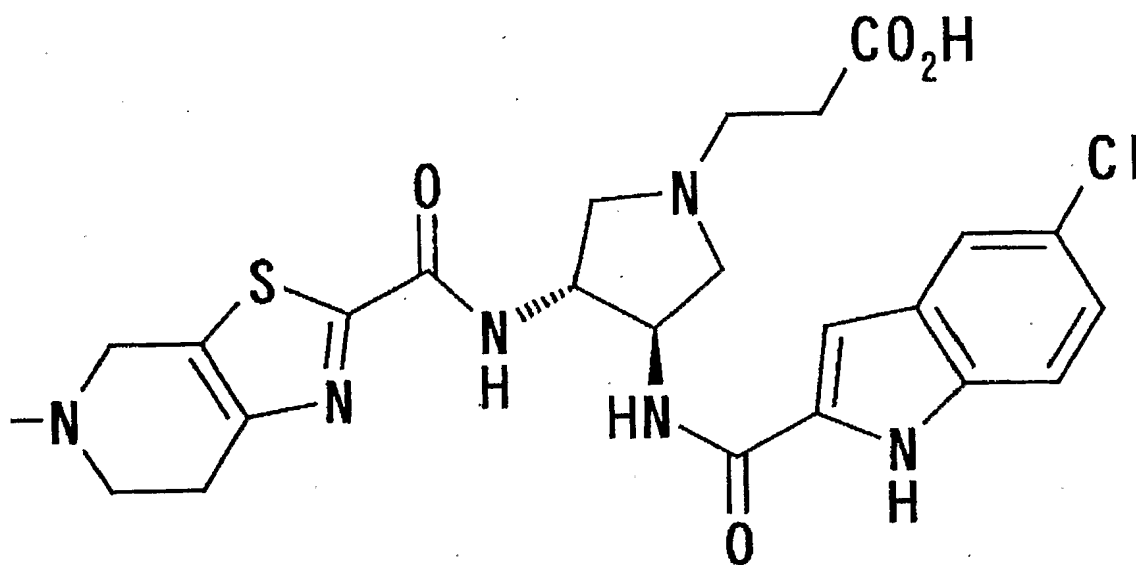


実施例 95 で得た化合物と 3-ブロモプロピオン酸 メチル エステルから、
実施例 102 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96–2.20 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.61–2.96 (8H, m), 3.17–3.21 (2H, m), 3.62–3.72 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.46–4.49 (1H, m), 4.56–4.61 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.05–7.14 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.65–7.71 (2H, m), 10.02 (1H, s).

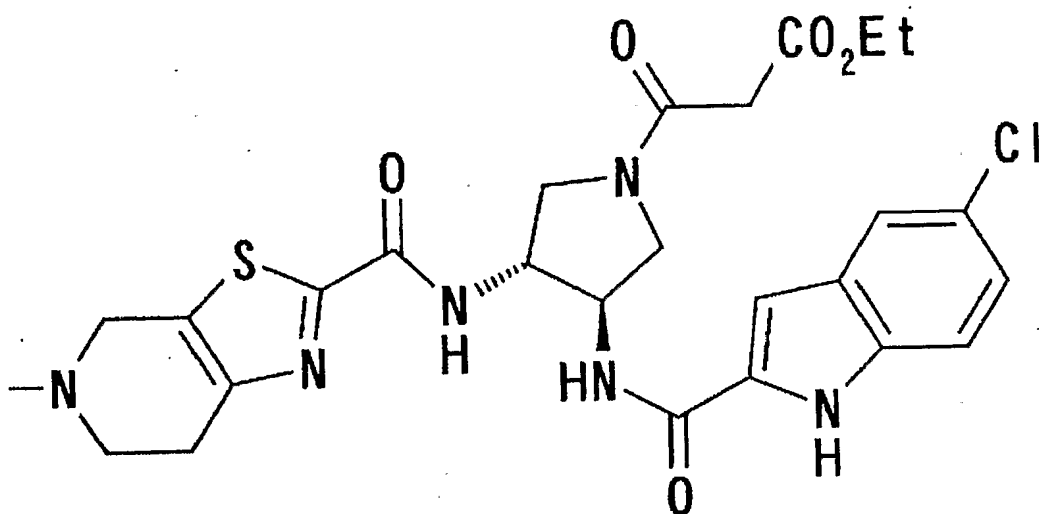
MS (FAB) m/z : 545 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 105] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ}ピロリジン-1-イル) プロピオン酸



実施例 104 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.38 (3H, s), 2.39-2.84 (10H, m), 2.93 (1H, t, J=8.8 Hz), 3.05 (1H, t, J=8.8 Hz), 3.65 (2H, s), 4.51-4.56 (1H, m), 4.63-4.68 (1H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 11.75 (1H, s).

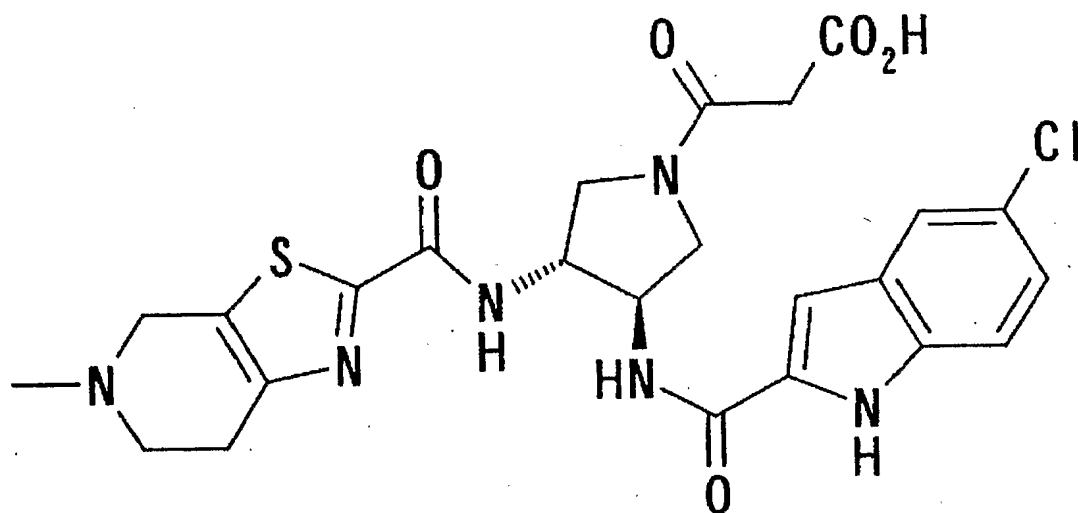
[実施例 106] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



実施例 95 で得た化合物とエチルマロニルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

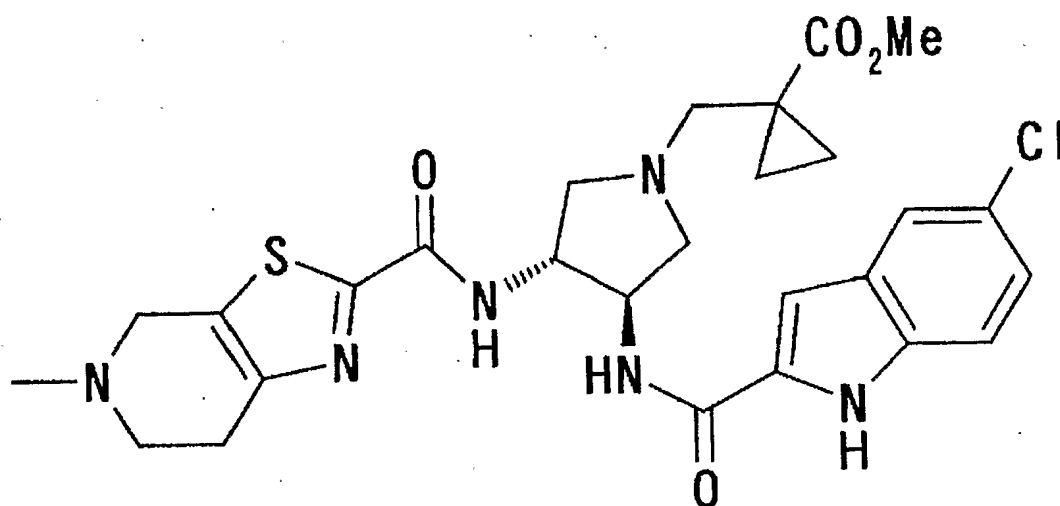
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 2 0 (3H, t, J=7. 0Hz) , 2. 3 7 (3H, s) , 2. 7 3-2. 7 5 (2H, m) , 2. 8 2-2. 8 4 (2H, m) , 3. 3 5-3. 3 8 (2H, m) , 3. 6 4 (2H, s) , 3. 6 8-3. 8 3 (2H, m) , 3. 9 1-4. 0 0 (2H, m) , 4. 1 0 (2H, q, J=7. 0Hz) , 4. 6 1-4. 8 4 (2H, m) , 7. 1 3 (1H, s) , 7. 1 8 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz) , 7. 4 1 (1H, d, J=8. 5Hz) , 7. 7 2 (1H, s) , 8. 7 3 (1H, t, J=9. 0Hz) , 9. 1 0 (1H, d, J=9. 0Hz) , 11. 7 9 (1H, s) .

[実施例 107] 3-(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-
-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テト
ラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピ
ロリジン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸



実施例 106 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.39 (3H, s), 2.77 (2H, s), 2.85 (2H, s), 3.29–3.55 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.82–4.01 (2H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 4.77–4.86 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.75 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.12 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.81 (1H, s).

[実施例 108] 1-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル

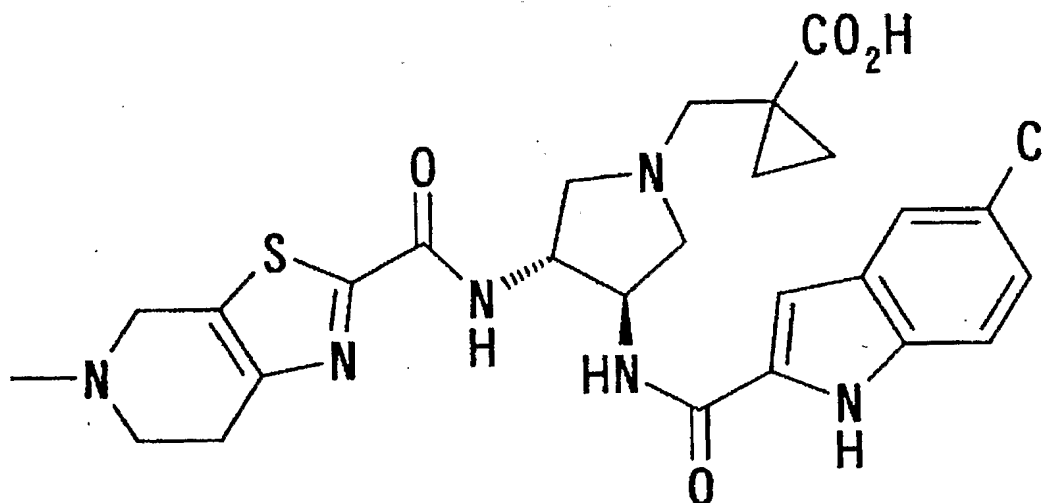


実施例 95 で得た化合物と 1- (ブロモメチル) シクロプロパンカルボン酸メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78–0.79 (2H, m), 1.24–1.26 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.88 (6H, m), 3.20–3.28 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.61–3.75 (4H, m), 4.45–4.62 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 10.00 (1H, s).

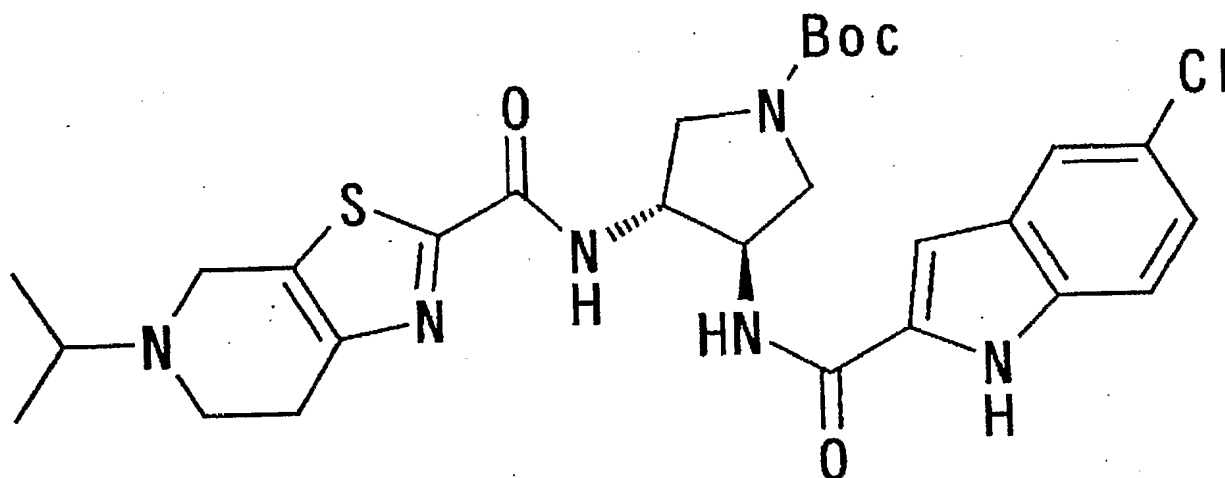
MS (ESI) m/z : 571 ($M+H^+$).

[実施例 109] 1- [((3R, 4R) -3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -4- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) メチル] シクロプロパンカルボン酸



実施例 108 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.73–0.78 (2H, m), 1.04–1.07 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.65–2.84 (6H, m), 3.11–3.20 (4H, m), 3.64 (2H, s), 4.59–4.74 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.12 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 11.77 (1H, s).

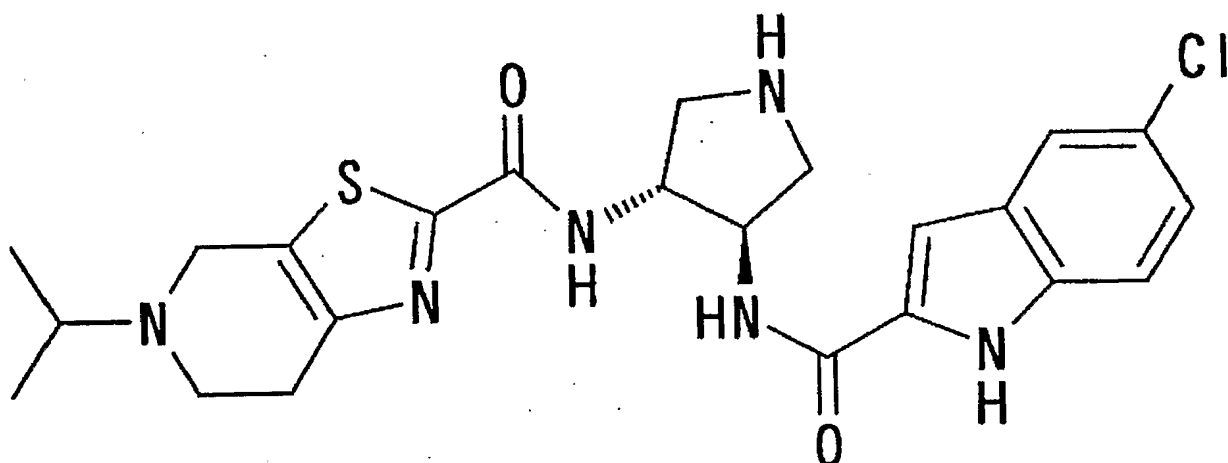
[実施例 110] (3R, 4R)–3–{ [(5–クロロインドール–2–イル) カルボニル] アミノ }–4–{ [(5–イソプロピル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ [5, 4–c] ピリジン–2–イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン–1–カルボン酸 tert–ブチル エステル



参考例 193 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.83–2.88 (4H, m), 2.94–2.99 (1H, m), 3.20–3.29 (1H, m), 3.31–3.42 (1H, m), 3.75–3.81 (2H, m), 3.98 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.15–4.35 (2H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 6.85, 6.91 (total 1H, each s), 7.15–7.90 (5H, m), 9.41, 9.50 (total 1H, each s).

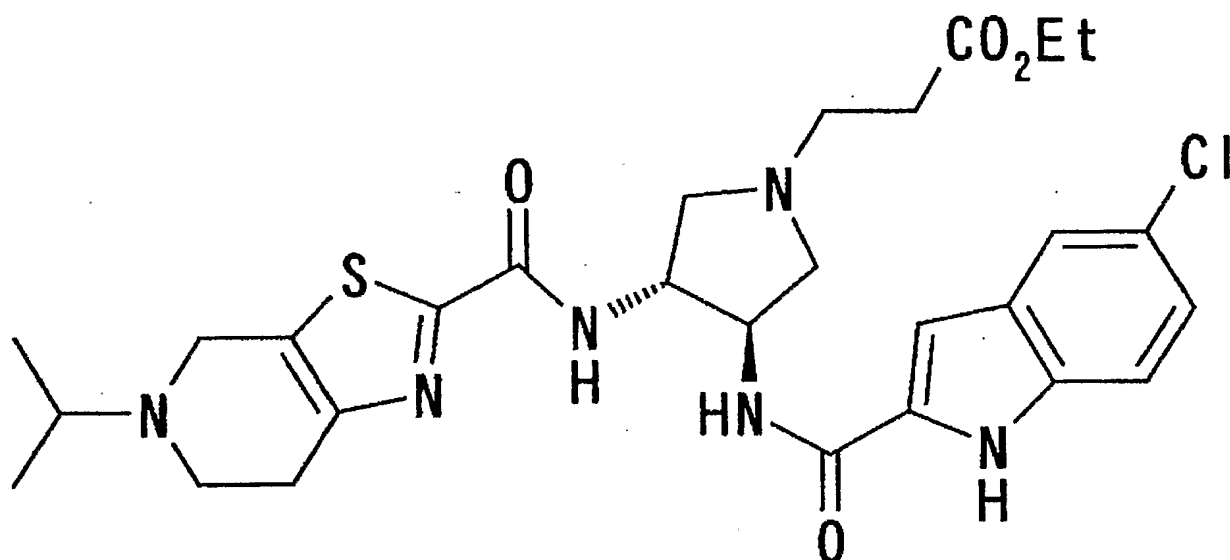
[実施例 111] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 110 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.85 (4H, br. s), 2.96–3.05 (3H, m), 4.51–4.52 (1H, m), 4.76–4.80 (2H, m), 5.36–5.39 (2H, m), 5.53–5.58 (1H, m), 7.17–7.19 (1H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, br), 9.82 (1H, br).

[実施例 112] 3-((3R, 4R)-3-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}}-4-{{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸 エチル エステル

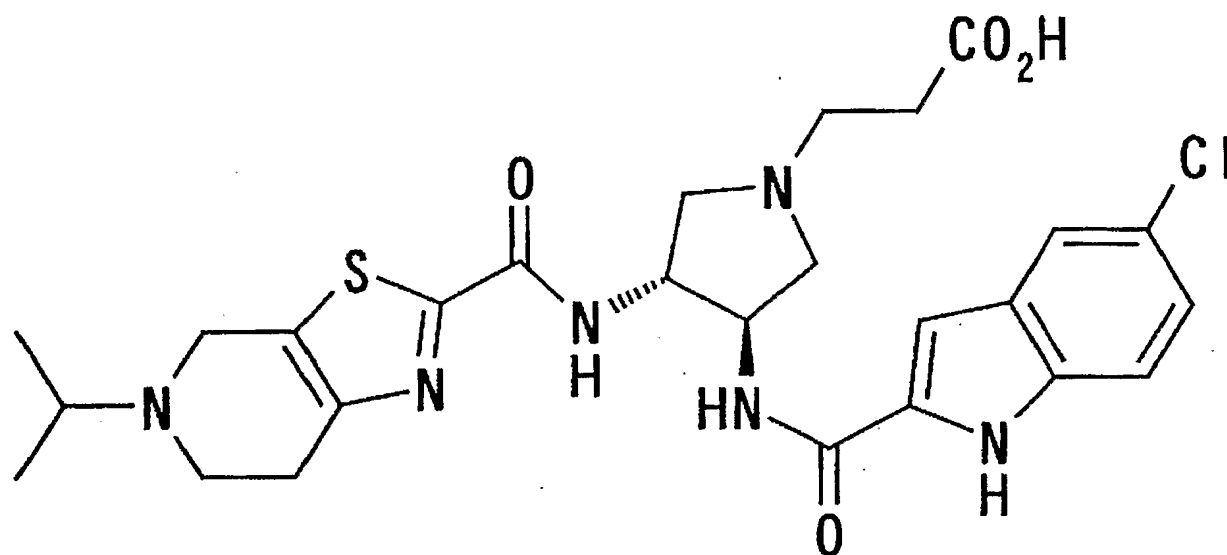


実施例 111 で得た化合物と 3-ブロモプロピオン酸 エチル エステルから、
実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (6H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.51 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.63 (1H, dd, $J=9.5, 6.5\text{ Hz}$), 2.73–2.91 (6H, m), 2.95–3.02 (1H, m), 3.22 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.81 (each 1H, AB type d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.40–4.45 (1H, m), 4.52–4.59 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.17–7.19 (1H, m), 7.30–7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 9.56 (1H, s).

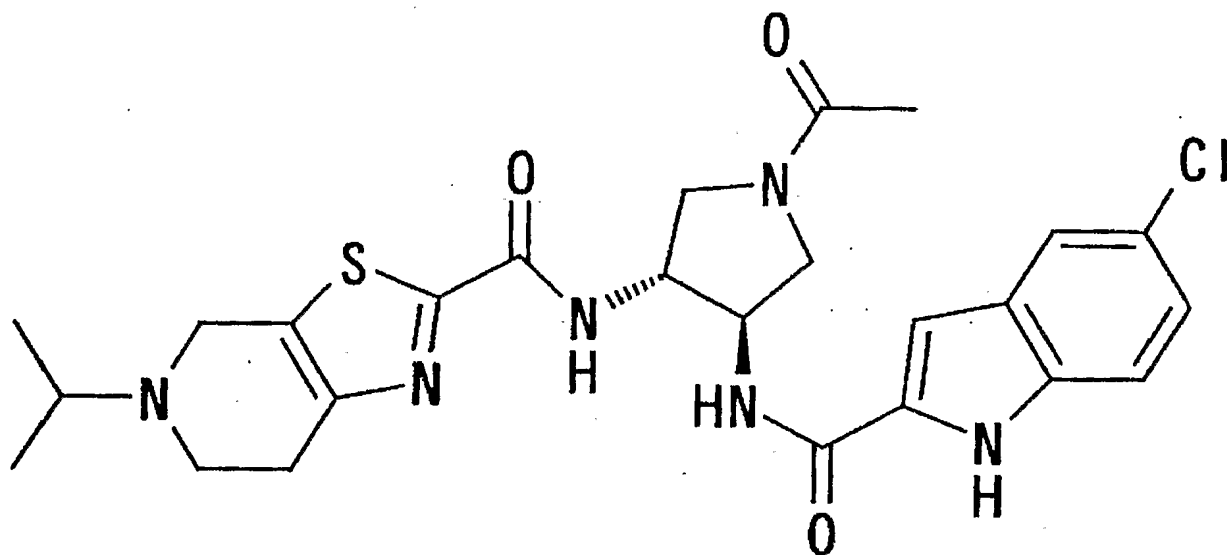
MS (FAB) m/z : 587 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 113] 3-((3R, 4R) - 3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 4- { [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン-1-イル) プロピオン酸



実施例 112 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.40 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.50 (4H, s), 2.60–2.74 (4H, m), 2.90–2.94 (2H, m), 3.02–3.06 (1H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 4.50–4.53 (1H, m), 4.61–4.65 (1H, m), 7.15–7.18 (2H, m); 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 11.73 (1H, s).

[実施例 114] N-((3R, 4R)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 111 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

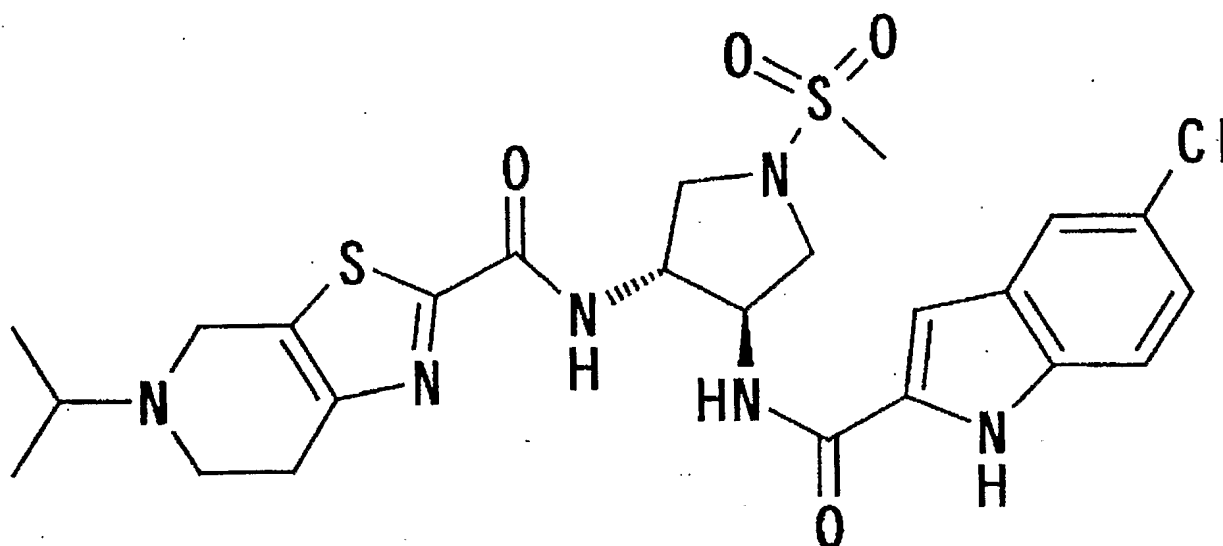
融点：254 - 258℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.34 - 1.37 (6H, m), 1.96 (3H, s), 3.30 - 3.55 (5H, m), 3.66 - 3.82 (3H, m), 3.95 (1H, q, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.45 - 4.82 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.75 - 8.81 (1H, m), 9.21 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 11.32 (1H, br), 11.83 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 529 ($M+H^+$).

[実施例 115]

N-[(3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



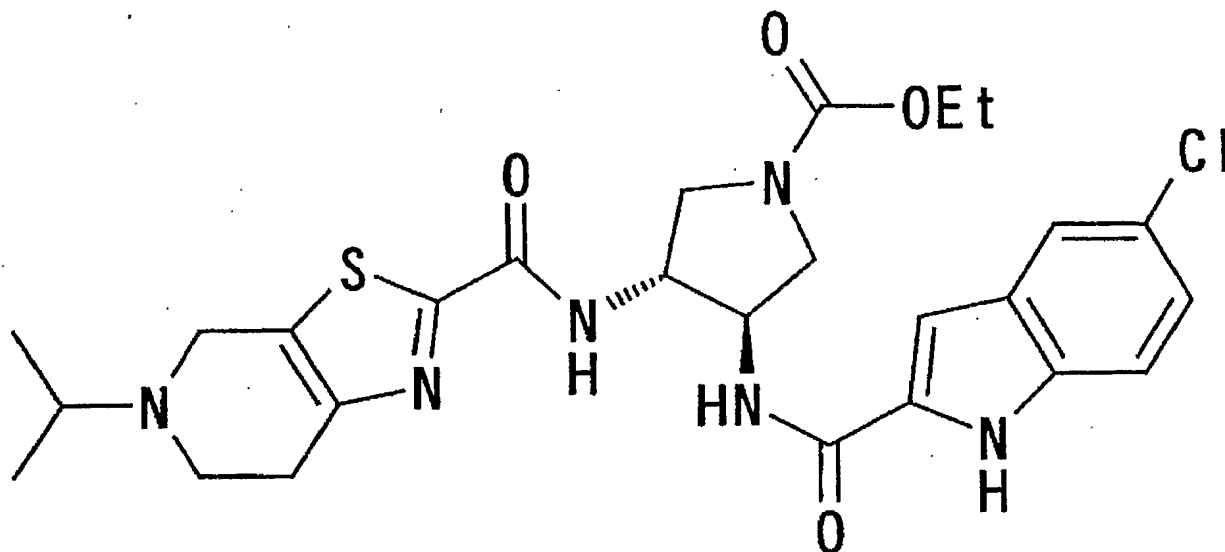
実施例 1 1 1 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 1 0 0 と同様にして標題化合物を得た。

融点：230-235℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.32-1.36 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.43-3.46 (5H, m), 3.68-3.75 (4H, m), 4.48 (1H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 4.83 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.82 (1H, br), 9.20 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 11.30 (1H, br), 11.86 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)。

MS (FAB) m/z : 565 ($M+H^+$)。

【実施例 1 1 6】 (3R, 4R) - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ} - 4 - { [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



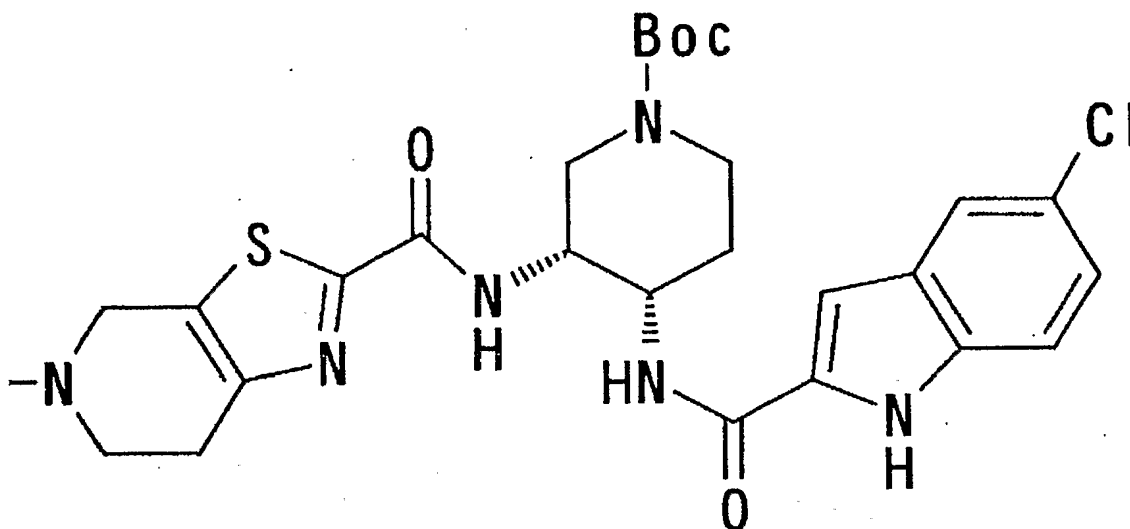
実施例 111 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様に
て標題化合物を得た。

融点：225－228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.31－1.37 (6H, m), 3.33－3.45 (5H, m), 3.66－3.75 (4H, m), 4.05 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.45－4.77 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 11.30 (1H, br), 11.83 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$) .

MS (FAB) m/z : 559 ($\text{M}+\text{H}^+$) .

[実施例 117] (3R*, 4S*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



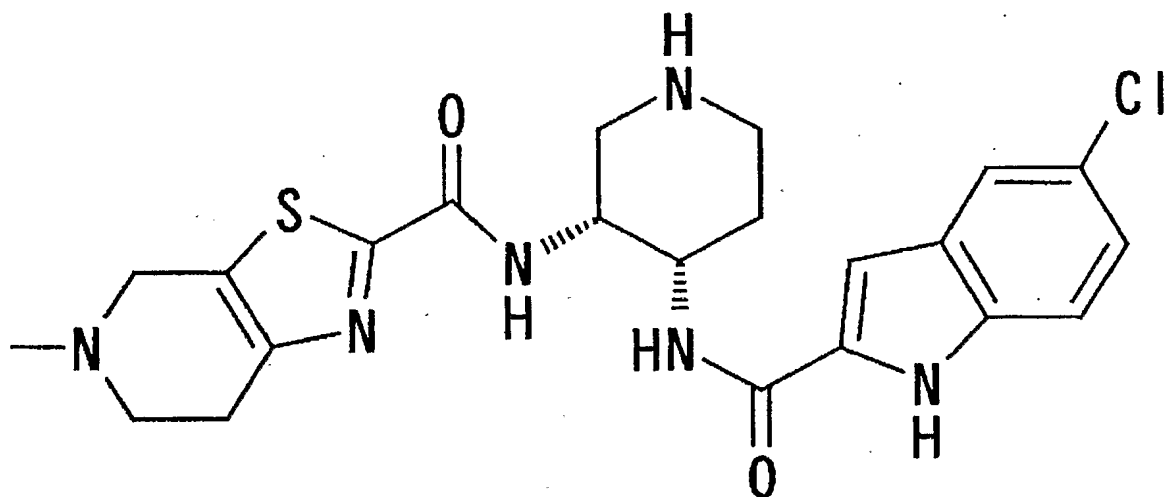
参考例 207 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：152–154℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 1.62–1.80 (1H, m), 2.23–2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.05 (5H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.68–3.82 (2H, m), 4.15–4.45 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.39 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[実施例 118] N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



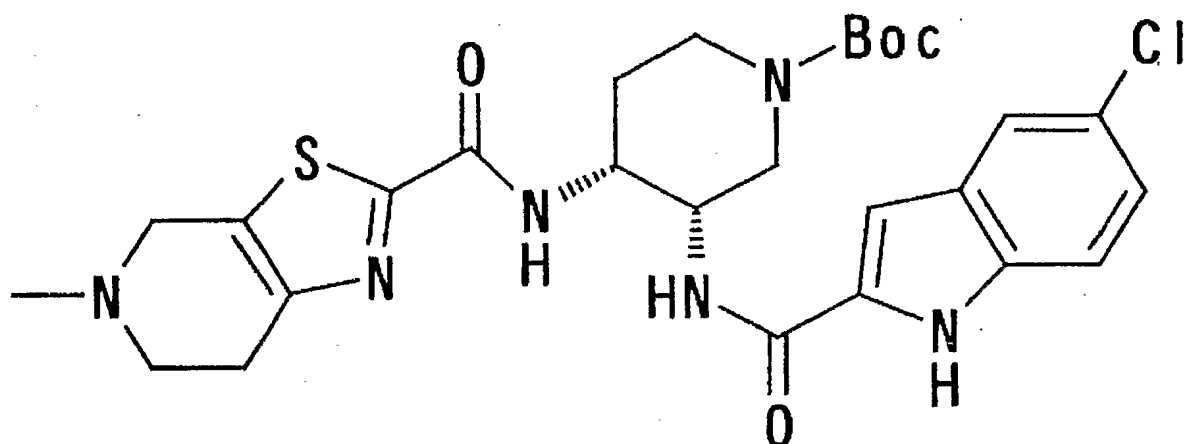
実施例 117 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

融点：240–258℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.05–3.60 (7H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.10–4.52 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 7.10–7.21 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br. d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.90–9.05 (2H, m), 9.27 (1H, br. s), 11.9 (1H, br. d, $J=13.4\text{ Hz}$)。

MS (ESI) m/z : 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【実施例 119】 (3R * , 4S *) – 3 – { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } – 4 – { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



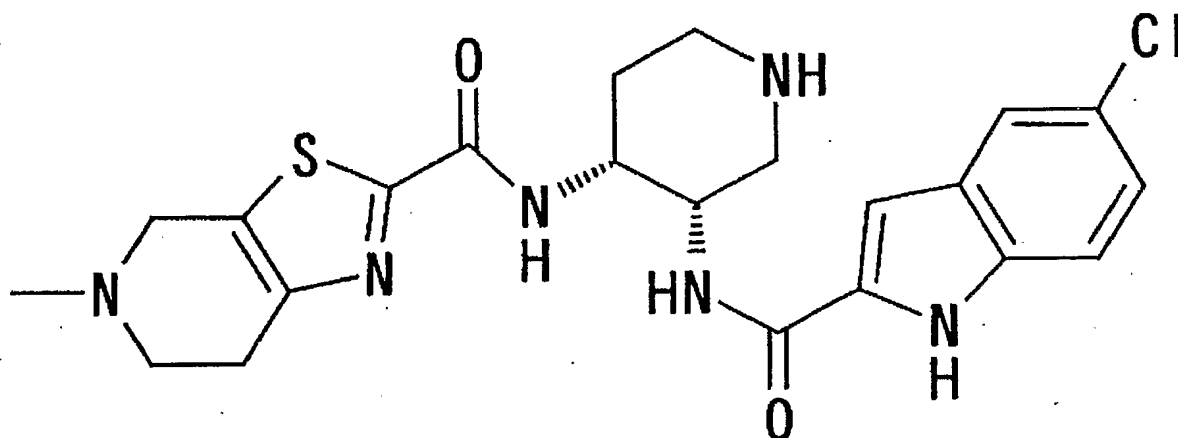
参考例 208 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：187-189℃（分解）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.72-1.90 (1H, m), 2.00 (1H, br. s), 2.00-2.10 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.23 (1H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 3.35-3.50 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.20-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 10.17 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 573 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 120] N-((3R*, 4S*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



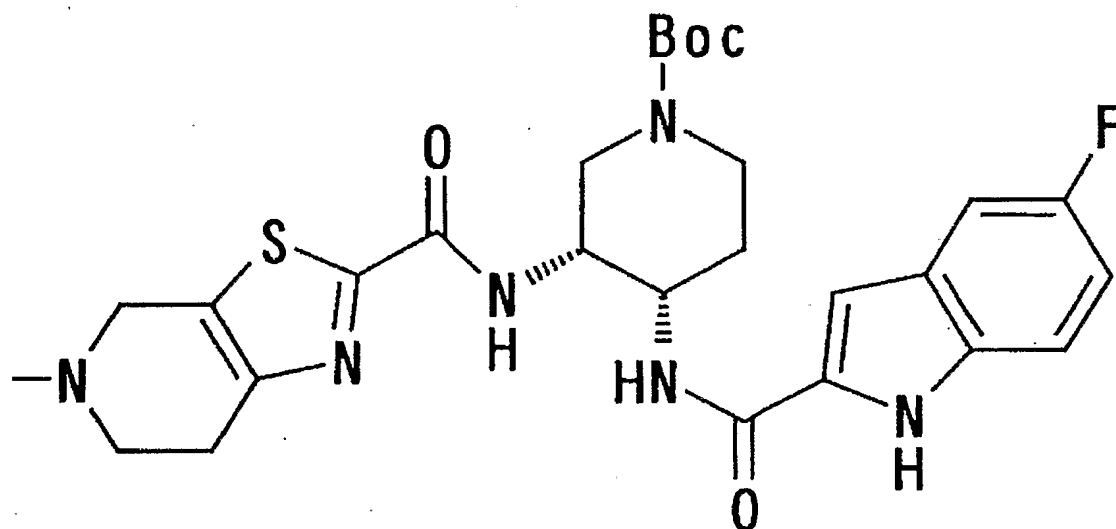
実施例 119 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

融点：276–278℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77–1.88 (1H, m), 2.40–2.50 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.90–3.20 (4H, m), 3.30–3.50 (2H, m), 3.63 (1H, br. s), 4.33–4.47 (2H, m), 4.62–4.75 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, br. s), 7.71 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.66 (1H, br. s), 8.95 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.20–9.30 (1H, m), 9.45–9.70 (1H, m), 11.61 (1H, s), 11.90 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 473 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

〔実施例 121〕 (3R*, 4S*)-4- { [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -3- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

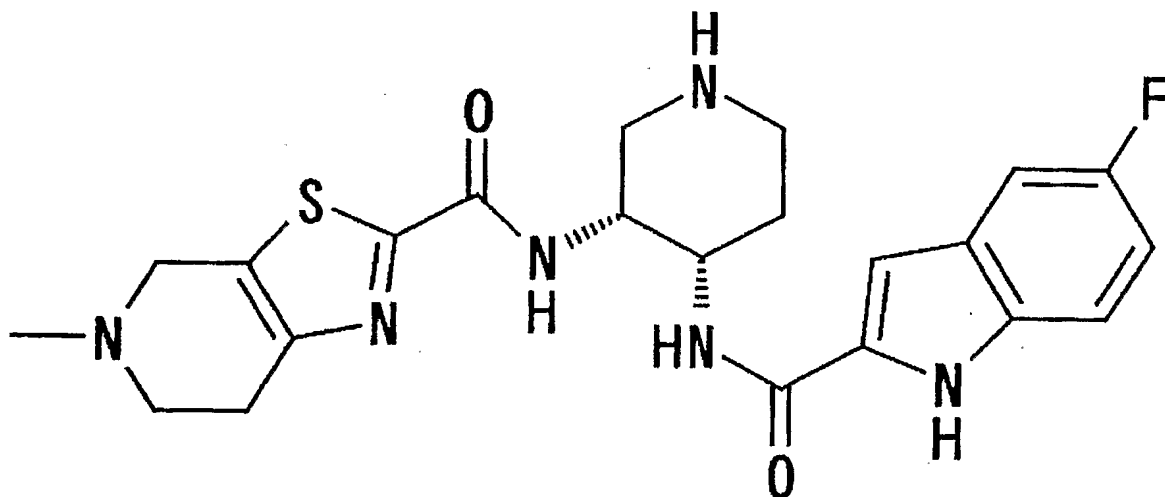


参考例 209 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 1.65–1.78 (1H, m), 2.23–2.32 (1H, br), 2.52 (3H, s), 2.78–3.03 (5H, m), 3.15–3.24 (1H, br), 3.68–3.82 (2H, br), 4.16–4.45 (4H, br), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, td, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 4.4\text{Hz}$), 7.65–7.90 (1H, br), 8.10–8.40 (1H, br), 9.31–9.41 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 557 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 122] N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



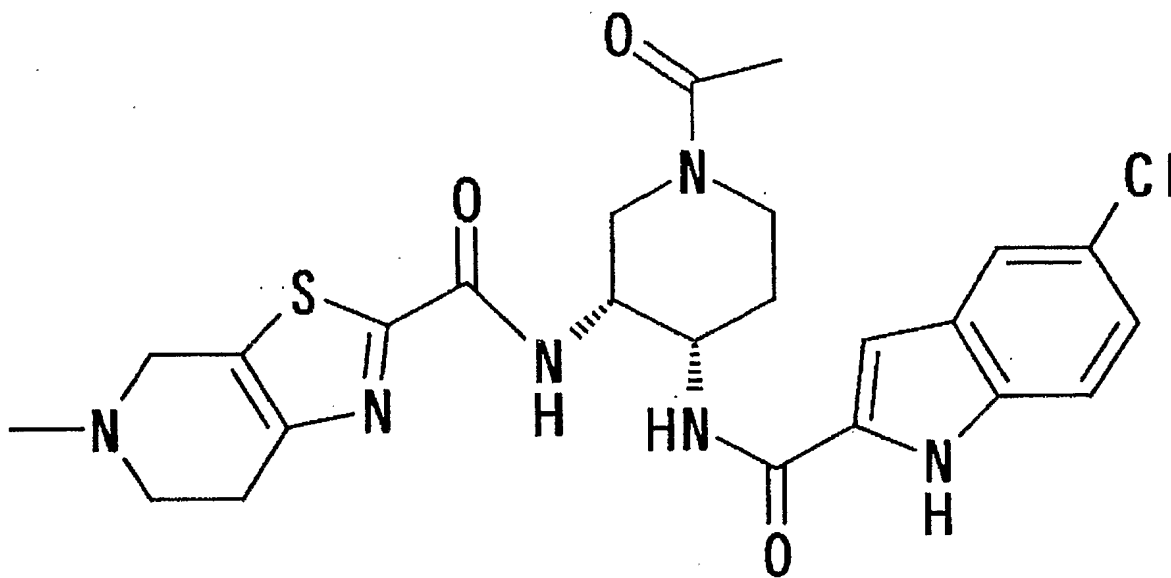
実施例 121 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

融点：236–245℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.85–1.98 (1H, br), 2.06–2.18 (1H, br), 2.89 (3H, s), 3.05–3.75 (8H, s), 4.34–4.54 (2H, br), 4.60–4.75 (2H, br), 7.04 (1H, td, $J=9.3, 2.4\text{ Hz}$), 7.15 (1H, br. s), 7.37–7.44 (2H, m), 8.46 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.88–9.00 (1H, br), 9.09–9.27 (2H, br), 11.55–11.75 (1H, br), 11.76–11.84 (1H, br)。

MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

〔実施例 123〕 N-((3R*, 4S*)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

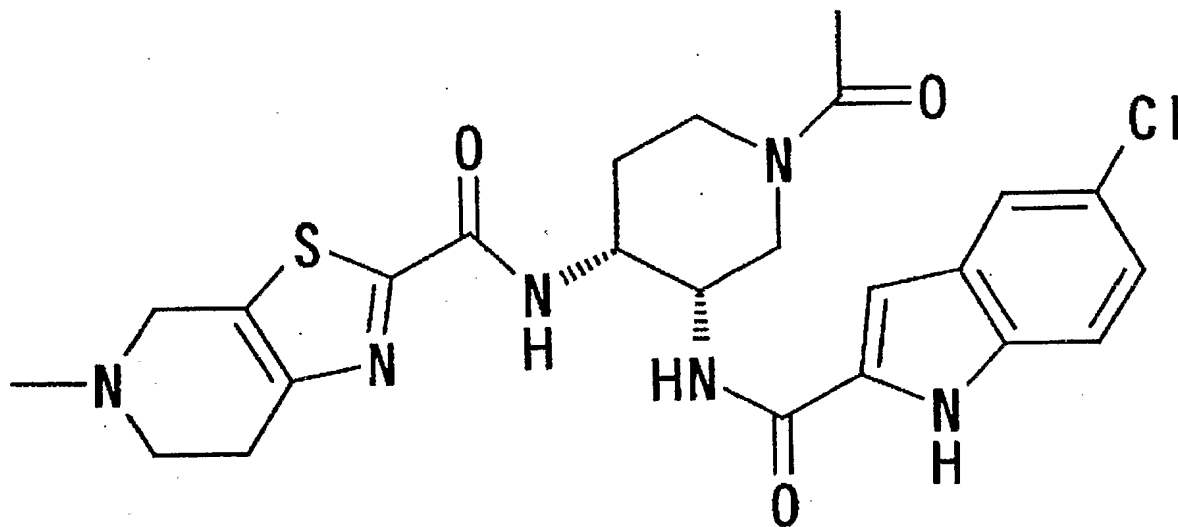
融点：215–225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.85 (1H, m), 1.88, 2.06 (total 3H, each s), 1.90–2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.30 (2H, m), 3.30–3.55 (2H, m), 3.60–3.90 (3H, m), 3.98–4.50 (4H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.23–8.53 (2H, m), 11.20–11.55 (1H, m), 11.85 (1H, br. d, $J=5.4\text{ Hz}$) .

MS (ESI) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}^+$) .

[実施例 124] N-((3R*, 4S*)-1-アセチル-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-

カルボキサミド 塩酸塩



実施例 120 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

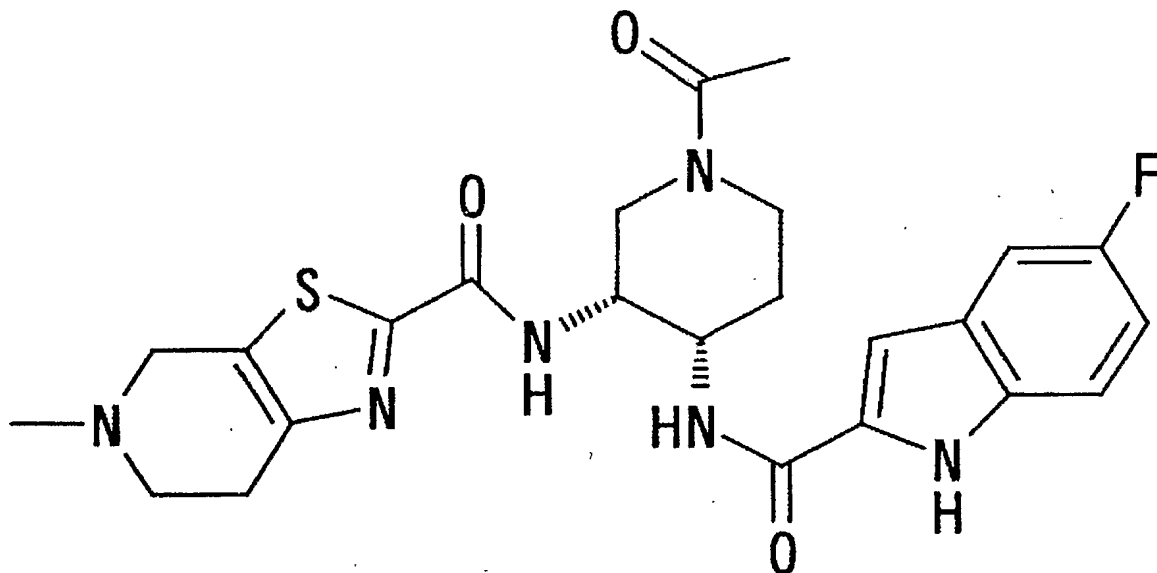
融点：225–250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.65–1.80 (1H, m), 1.81, 2.05 (total 3H, each s), 2.00–2.20 (1H, m), 2.70–2.85 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.50 (2H, m), 3.64 (1H, br. s), 3.78–4.30 (2H, m), 4.30–4.50 (3H, m), 4.55–4.75 (1H, m), 7.05–7.23 (2H, m), 7.38–7.48 (1H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 7.79, 8.12 (total 1H, each d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.73, 8.83 (total 1H, each d, $J=8.3\text{Hz}$), 11.20–11.50 (1H, m), 11.89, 11.92 (total 1H, each s).

MS (FAB) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 125] N-((3R*, 4S*)-1-アセチル-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5

ーメチルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-
ーカルボキサミド 塩酸塩



実施例 122 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

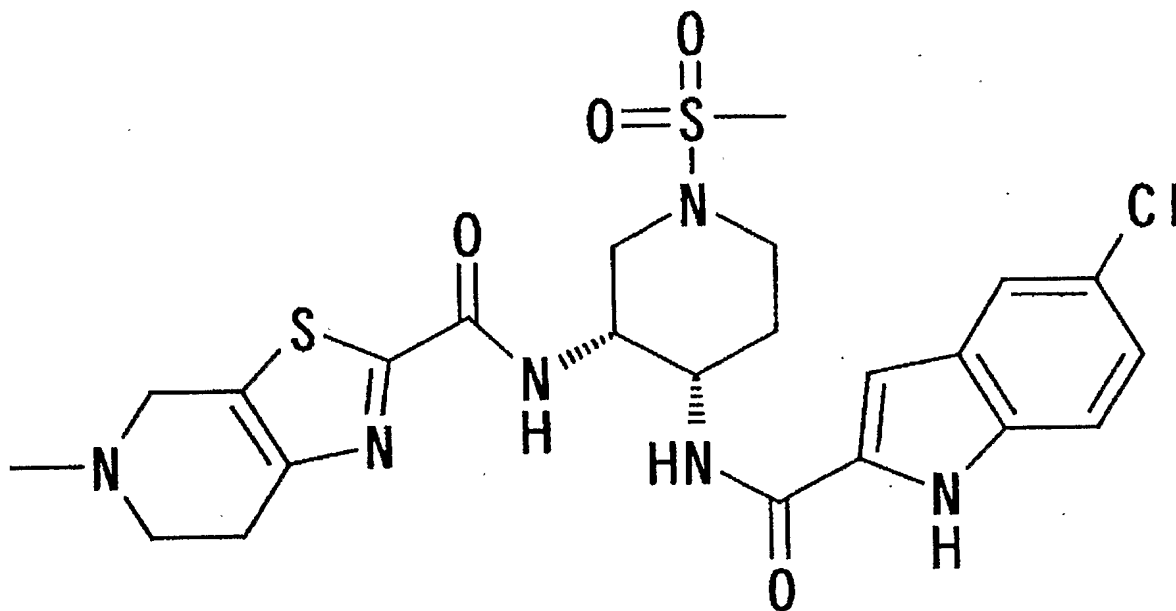
融点：202℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.67–1.85 (1H, m), 1.87 (1.5H, s), 1.87–2.10 (1H, m), 2.06 (1.5H, s), 2.88–2.96 (3H, br. s), 3.05–3.30 (2H, m), 3.32–3.83 (5H, br), 3.97–4.33 (2H, m), 4.35–4.50 (2H, br), 4.67–4.78 (1H, br), 7.01–7.14 (2H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 8.25–8.50 (2H, m), 10.85–11.15 (1H, br), 11.72–11.80 (1H, br)。

MS (FAB) m/z : 499 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[実施例 126] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-

イル] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピ
リジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様
にして標題化合物を得た。

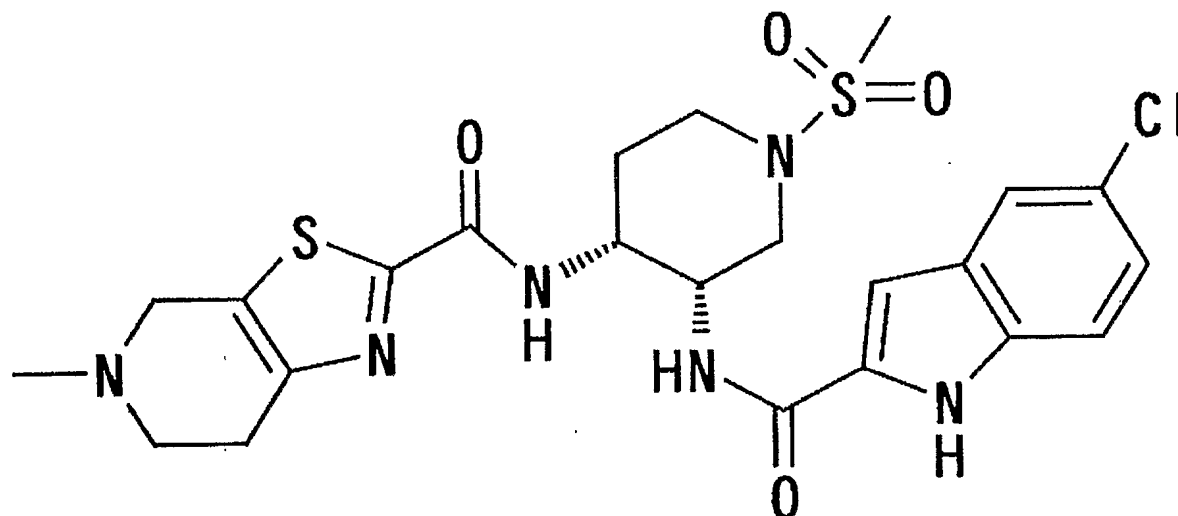
融点：225 - 230℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80 - 1.90 (1H, m), 2.05 - 2.15 (1H, m), 2.30 - 2.80 (5H, m), 2.85 - 3.80 (9H, m), 4.20 - 4.90 (4H, m), 7.08 (1H, d, $J = 1.7\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J = 8.7, 1.7\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.02 - 8.20 (1H, m), 8.40 - 8.50 (1H, m), 11.00 - 11.60 (1H, m), 11.87 (1H, s)。

$\text{MS (ESI)} m/z$: 551 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

[実施例 127] N - [(3R*, 4S*) - 3 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 -

イル] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピ
リジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



実施例 120 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様
にして標題化合物を得た。

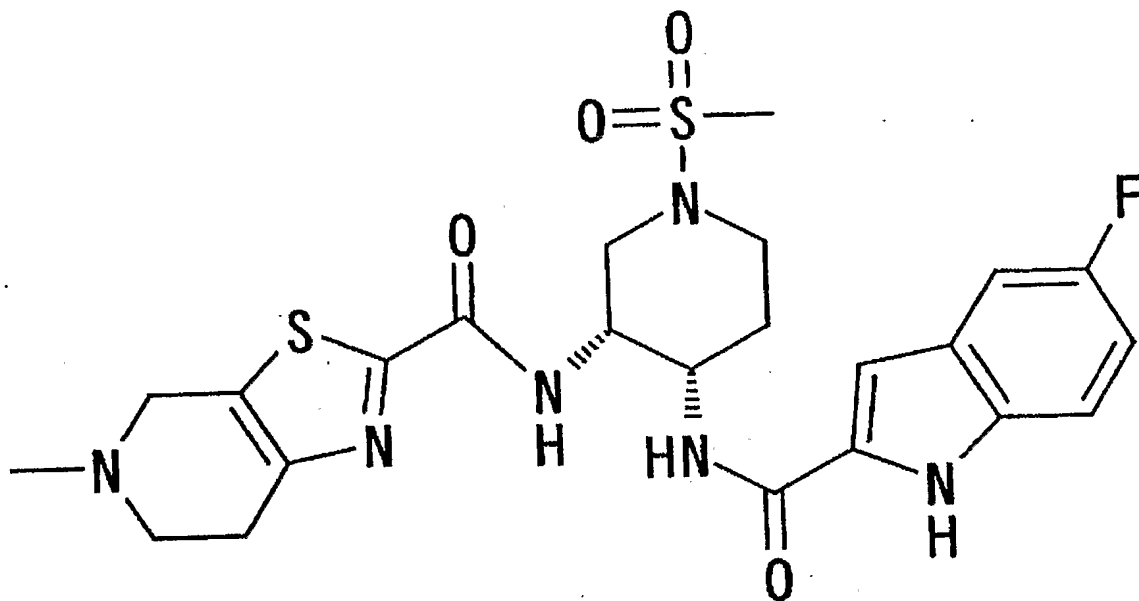
融点：228 - 245℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.75 - 1.85 (1H, m), 2.25 - 2.40 (1H, m), 2.40 - 2.60 (2H, m), 2.76 (3H, br. s), 2.90 (3H, s), 2.93 - 3.05 (3H, m), 3.12 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 3.55 - 3.80 (2H, m), 4.25 - 4.40 (4H, m), 7.17 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 10.90 - 11.20 (1H, br. s), 11.89 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 551 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[実施例 128] N - [(3R*, 4S*) - 4 - { [(5 - フルオロインドール

－２－イル）カルボニル〕アミノ〕－１－（メチルスルホニル）ピペラジン－３－イル〕－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ｃ〕ピリジン－２－カルボキサミド 塩酸塩



実施例 122 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

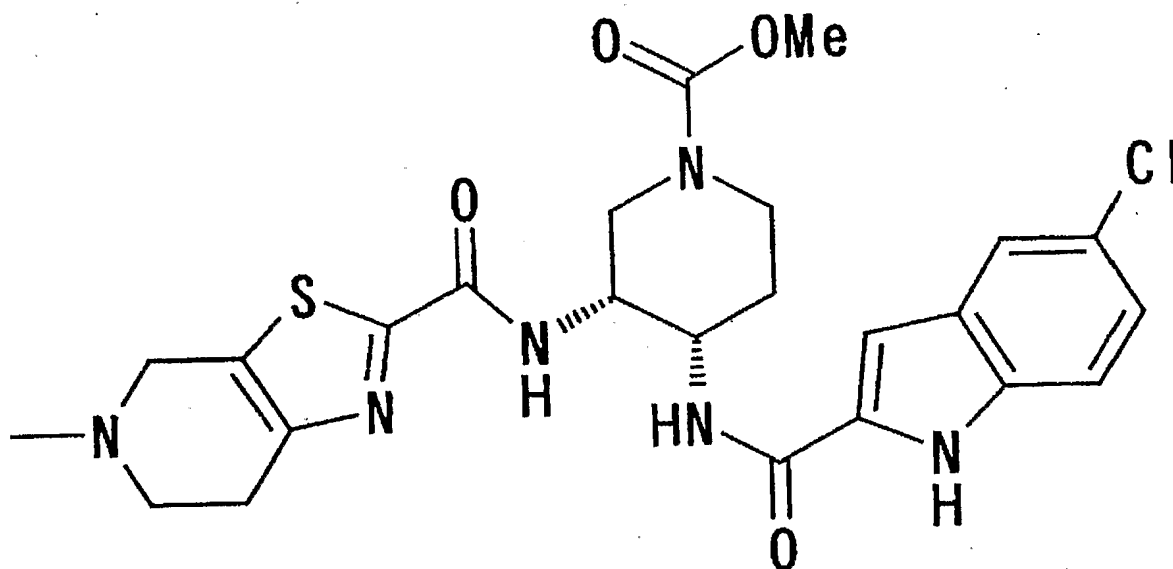
融点：216－250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80－1.90 (1H, m), 2.01－2.12 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.00－3.80 (8H, m), 4.28－4.53 (3H, m), 4.60－4.80 (1H, br), 7.01－7.12 (2H, m), 7.37－7.44 (2H, m), 8.00－8.18 (1H, br), 8.39－8.50 (1H, br), 11.00－11.60 (1H, br), 11.72－11.80 (1H, br)。

MS (FAB) m/z : 535 ($M+H^+$)。

〔実施例 129〕 (3R*, 4S*)－4－{〔(5-クロロインドール-2-イ

ル) カルボニル] アミノ} - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩



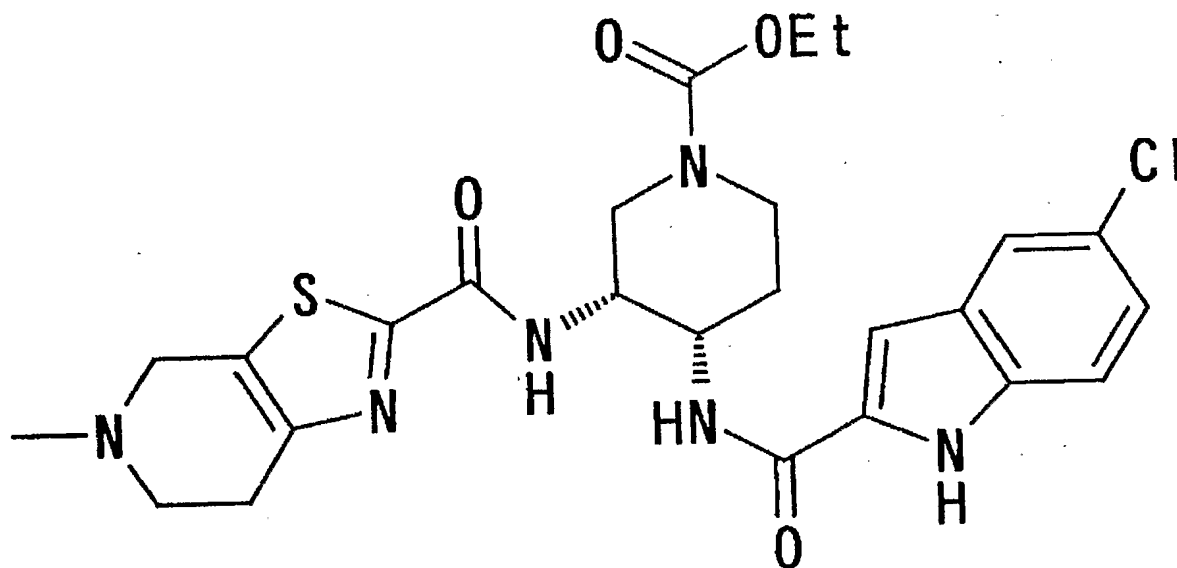
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸メチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：248-253℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65-1.78 (1H, m), 1.88-2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.80 (9H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.20-4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, br. s), 8.41 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.29 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 531 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[実施例 130] (3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



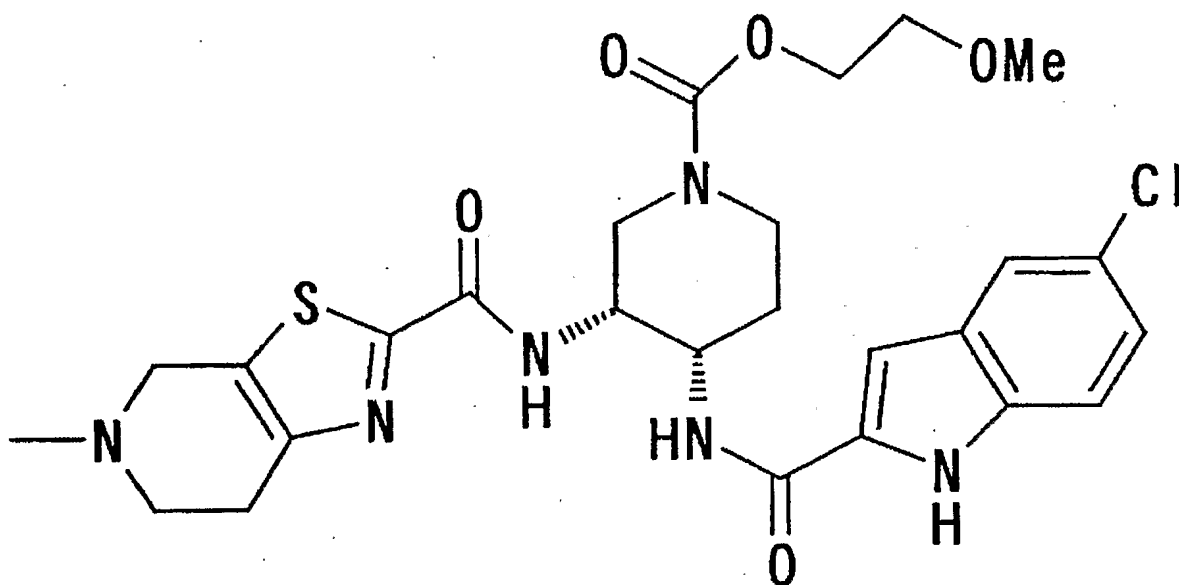
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：215-225℃（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85-1.30 (3H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10-3.40 (4H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 3.75-4.15 (4H, m), 4.25 (1H, br. s), 4.32-4.50 (2H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.23 (1H, br. s), 8.45 (1H, br. d, J=8.1 Hz), 11.50 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 545 ($M+H^+$).

[実施例 131] (3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 2-メトキシエチル エステル 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸 2-メトキシエチル エステルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

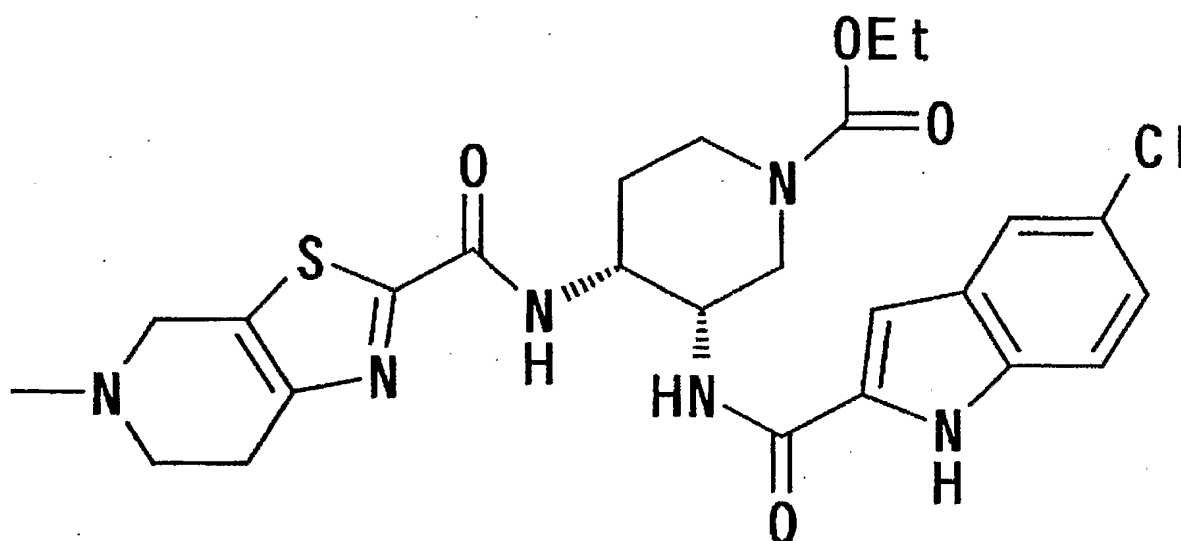
融点: 224-226°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.68-1.78 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.75 (11H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.18 (3H, m), 4.20-4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.26 (1H, br. s), 8.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.30 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

) .

MS (ESI) m/z : 575 ($M+H^+$) .

[実施例 132] (3R*, 4S*) - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 4 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



実施例 120 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

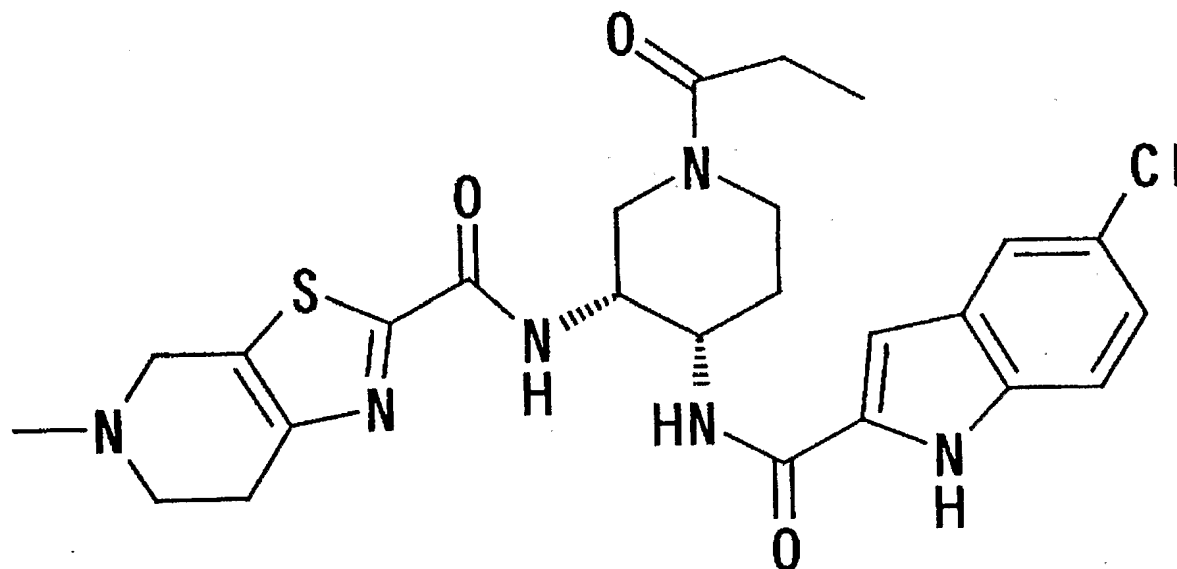
融点 : 213 - 225 °C (分解) .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75 - 1.30 (3H, m), 1.60 - 1.72 (1H, m), 2.12 - 2.25 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95 - 3.20 (4H, m), 3.40 - 3.88 (4H, m), 3.90 - 4.10 (2H, m), 4.10 - 4.30 (2H, m), 4.30 - 4.40 (1H, m), 4.40 - 4.80 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$),

8. 79 (1H, s), 11. 37 (1H, s), 11. 88 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 545 ($M+H^+$).

[実施例 133] N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-プロピオニルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



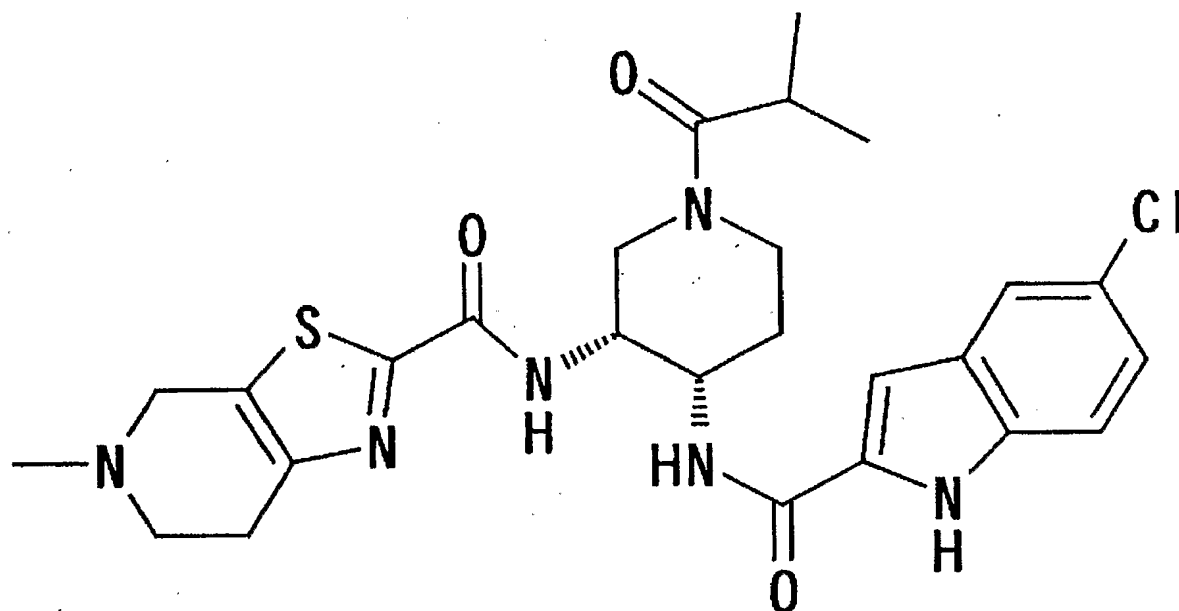
実施例 118 で得た化合物と塩化プロピオニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点: 214–228°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0. 88–1. 10 (3H, m), 1. 70–2. 05 (2H, m), 2. 06–2. 60 (2H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 14 (2H, br. s), 3. 20–3. 90 (5H, m), 3. 95–4. 80 (5H, m), 7. 09 (1H, d, $J=11. 0\text{ Hz}$), 7. 17 (1H, dd, $J=8. 8, 1. 2\text{ Hz}$), 7. 41 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 71 (1H, s), 8. 20–8. 50 (2H, m), 11. 00–11. 40 (1H, m), 11. 86 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 529 ($M+H^+$).

[実施例 134] N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-イソブチリルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



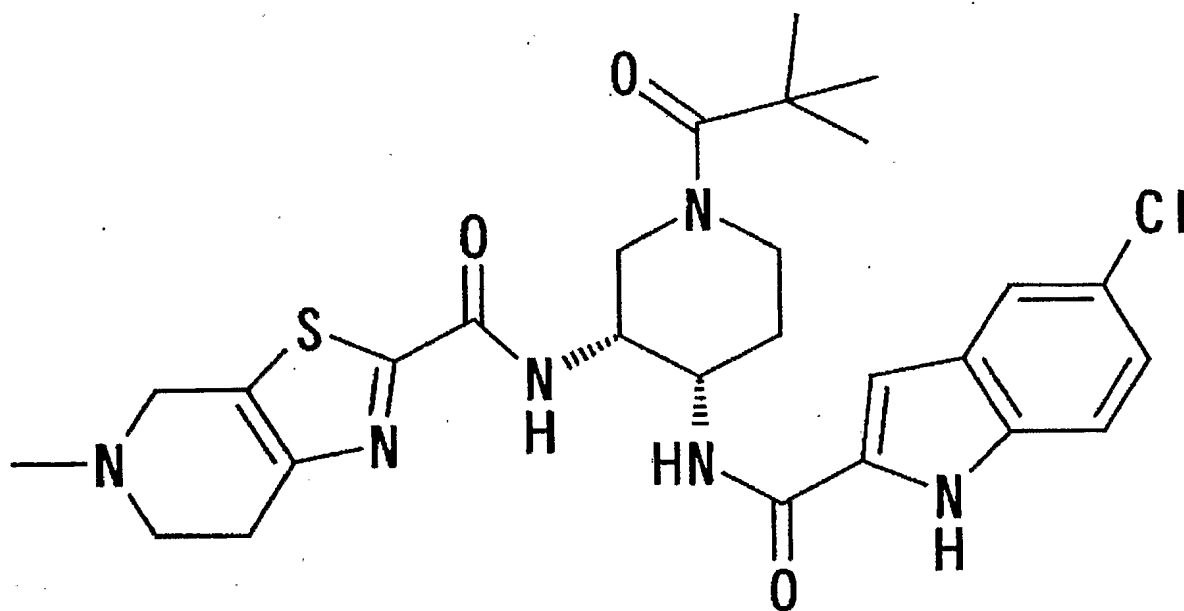
実施例 118 で得た化合物と塩化イソブチリルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点 : 266–272°C (分解) .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.80–1.15 (6H, m), 1.70–2.05 (2H, m), 2.65–2.80 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90–4.80 (12H, m), 7.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.00–8.30 (1H, m), 8.30–8.50 (1H, m), 10.95–11.50 (1H, m), 11.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 543 ($M+H^+$) .

[実施例 135] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と塩化ピバロイルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

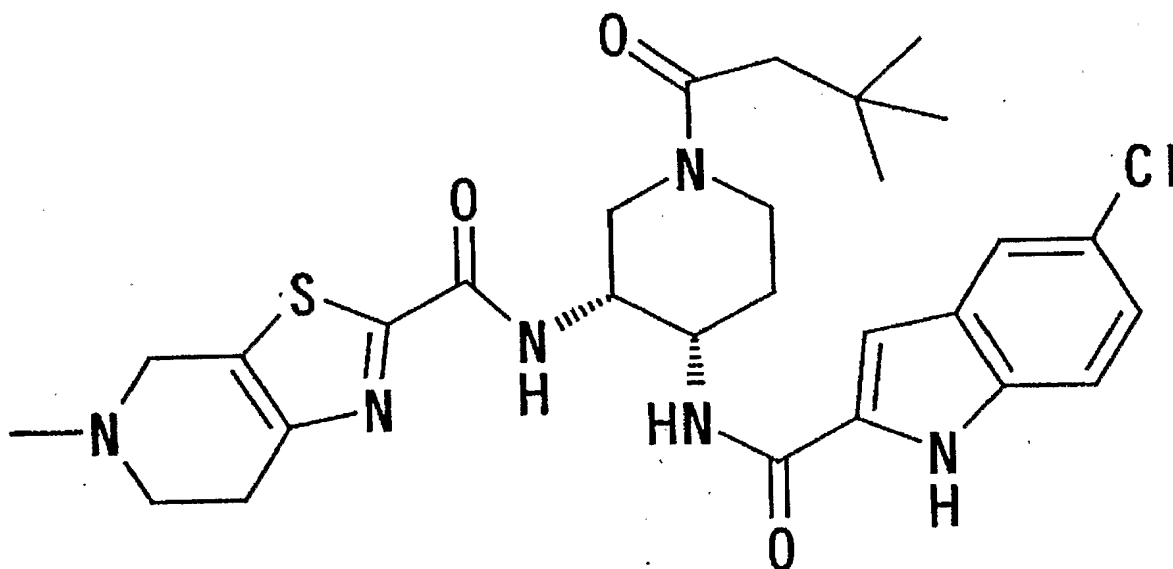
融点 : 250-255℃ (分解) .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (9H, s), 1.70-1.81 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 3.20-3.70 (4H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.35-4.80 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.06 (1H, br. s), 8.3

8 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.31 (1H, br. s), 11.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 557 ($M+H^+$).

[実施例136] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例118で得た化合物と塩化tert-ブチルアセチルから、実施例10と同様にして標題化合物を得た。

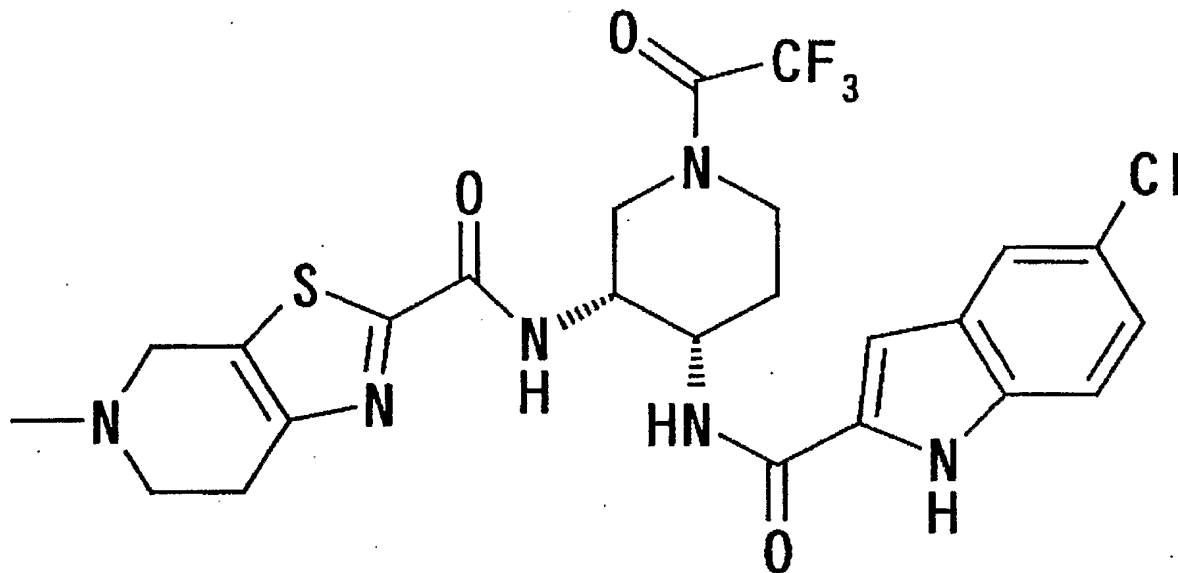
融点: 260–265°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.91, 1.04 (total 9H, each s), 1.68–1.82 (1H, m), 1.93–2.40 (3H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–4.80 (10H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.7, 1.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.93–8.18 (1H, m), 8.38–8.45

(1H, m), 10.95–11.30 (1H, m), 11.80–11.90 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 571 ($M+H^+$).

[実施例137] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例118で得た化合物と無水トリフルオロ酢酸から、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

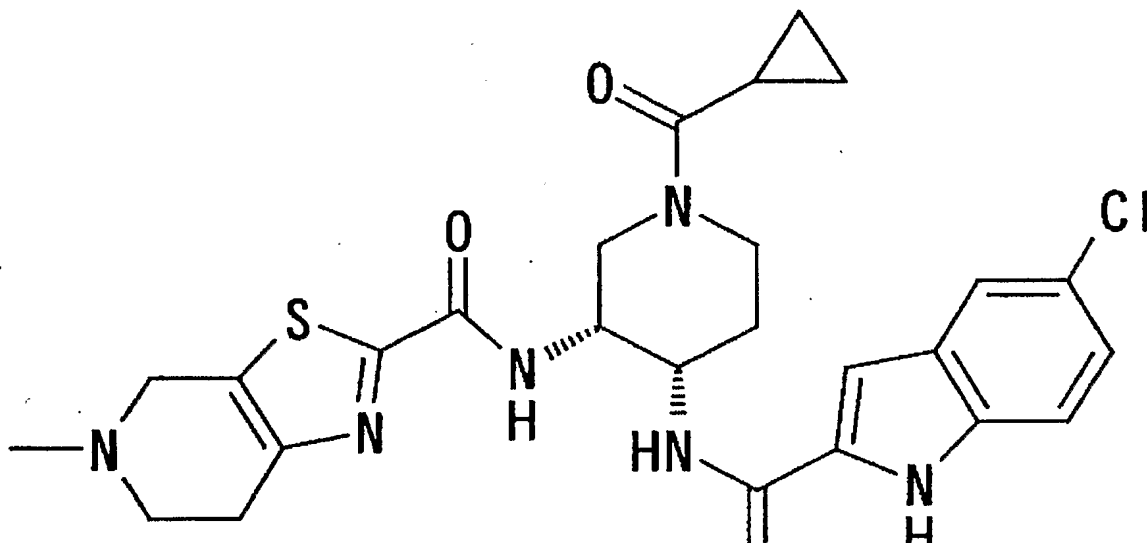
融点: 262–267℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.82–1.98 (1H, m), 2.05–2.21 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.05–3.20 (2H, m), 3.40–3.75 (4H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 4.00–4.07 (1H, m), 4.20–4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.6, 1.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H,

d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J=2.4, 7.9\text{ Hz}$), 8.60 (1H, br), 11.08 (1H, br. s), 11.87 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 569 ($M+H^+$).

[実施例 138] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と塩化シクロプロパンカルボニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

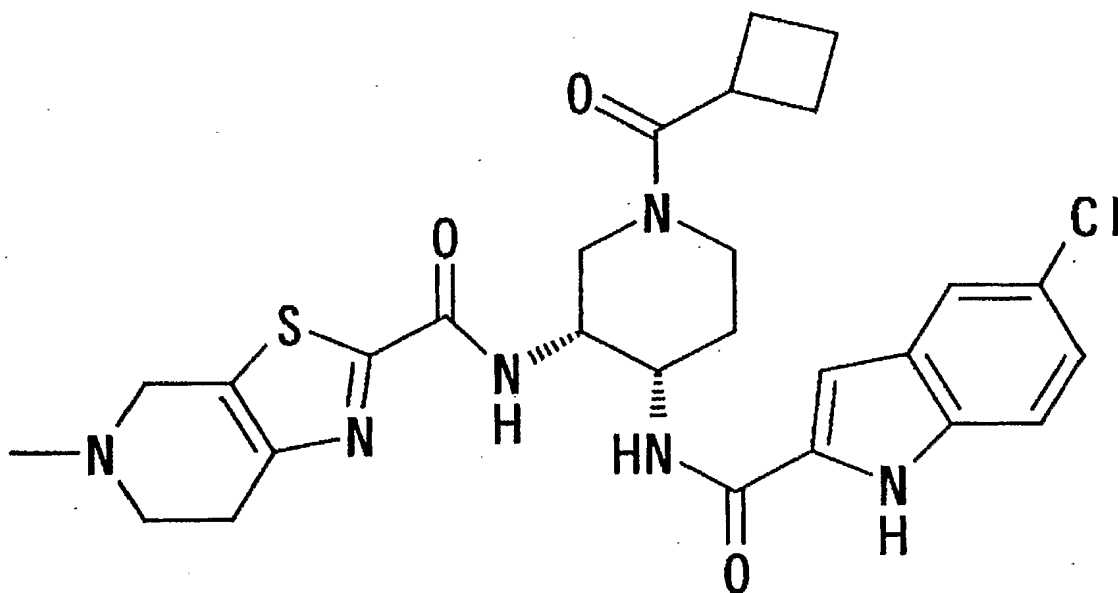
融点: 280–286°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.25–0.80 (4H, m), 1.65–2.15 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.90–3.20 (3H, m), 3.35–3.70 (2H, m), 4.00–4.80 (6H, m), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.18 (1H, br. s),

8.40, 8.48 (total 1H, each br. s), 11.11 (1H, br. s), 11.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 542 ($M+H^+$).

[実施例139] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロブチルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例118で得た化合物と塩化シクロブタンカルボニルから、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

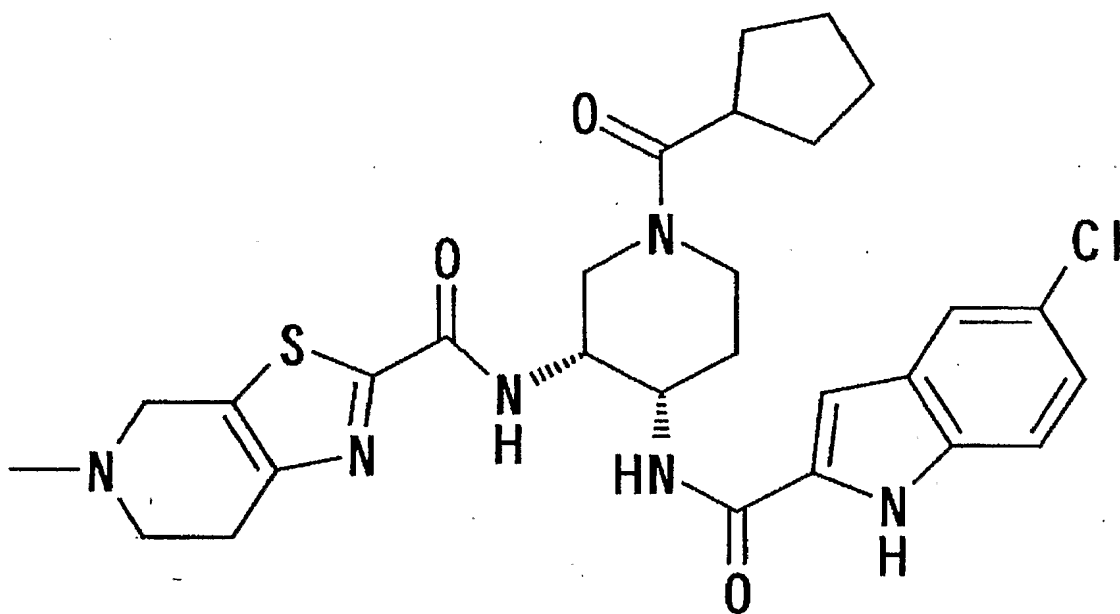
融点: 271-275°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.30 (8H, m), 2.89 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.20-3.75 (6H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.05-4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=9.0, 2.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, br. s), 8.39 (1H, br), 11.19 (1H, br. s).

), 11.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 555 ($M+H^+$).

[実施例140] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



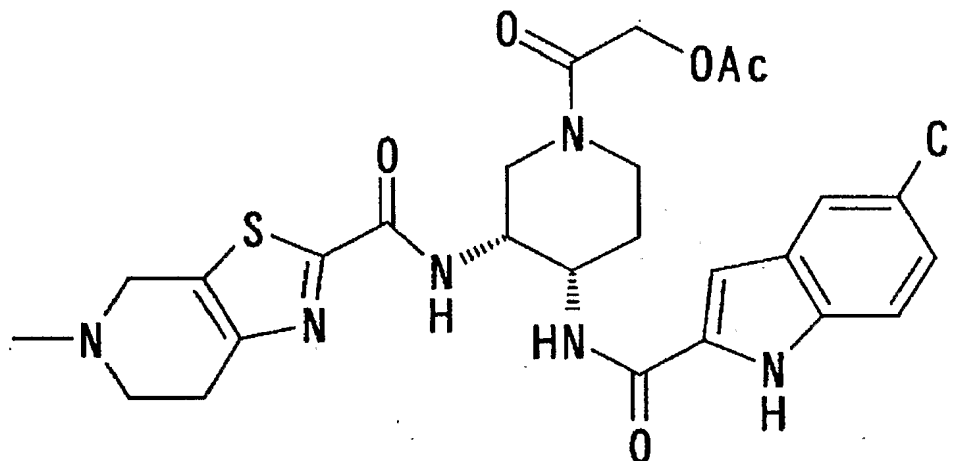
実施例118で得た化合物と塩化シクロペンタンカルボニルから、実施例10と同様にして標題化合物を得た。

融点: 254-260°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30-2.10 (10H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-3.75 (5H, m), 3.80-4.80 (6H, m), 7.09 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 7.95-8.30 (1H, m), 8.35-8.50 (1H, m), 11.23 (1H, br. s), 11.85 (1H, s). MS

(ESI) m/z : 569 ($M+H^+$).

[実施例141] 酢酸 2-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル エステル

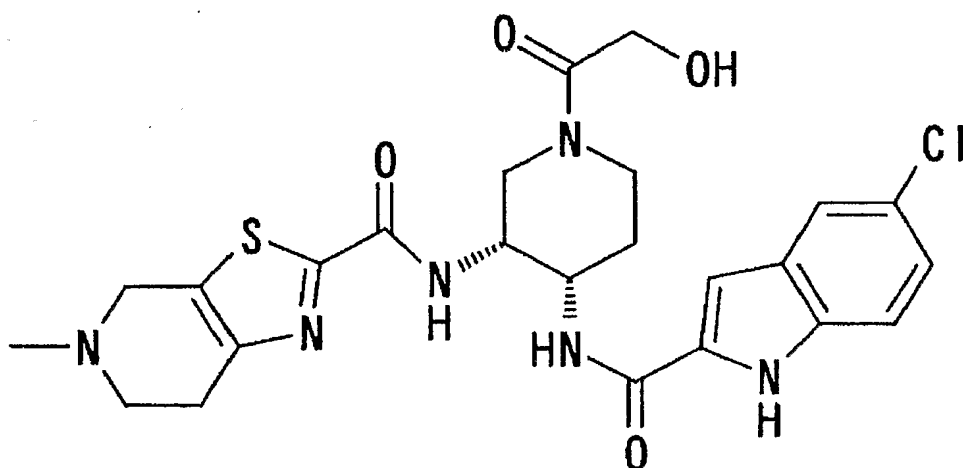


実施例118で得た化合物と塩化アセトキシアセチルから、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–2.00 (1H, m), 2.05–2.48 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.70–3.05 (4H, m), 3.05–4.10 (5H, m), 4.20–4.48 (1H, m), 4.50–5.10 (4H, m), 6.87 (1H, br. s), 7.10–7.82 (4H, m), 7.32 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.35 (1H, br. s), 9.34, 9.45 (total 1H, each br. s).

MS (ESI) m/z : 573 ($M+H^+$).

[実施例142] N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-グリコイルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

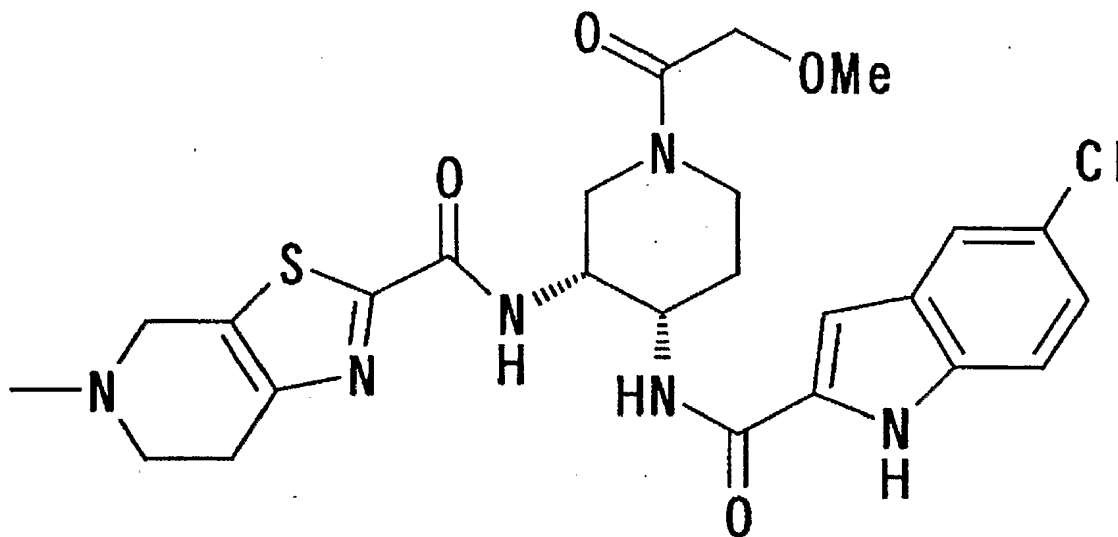


実施例 141 で得た化合物 (301.8 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.53 ml) を加え室温にて 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝20：1～10：1) にて精製し、溶媒を減圧下留去した。この精製物をエタノール (3 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.40 ml) を加え 30 分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (195 mg) を得た。

融点：216–230℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–1.80 (1H, m), 1.88–2.10 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.18 (2H, s), 3.08–3.70 (5H, m), 3.80–3.95 (1H, m), 4.00–4.25 (3H, m), 4.25–4.50 (2H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.35–8.50 (1H, m), 10.80–11.30 (1H, br. s), 11.84 (1H, br. s)。

[実施例 143] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



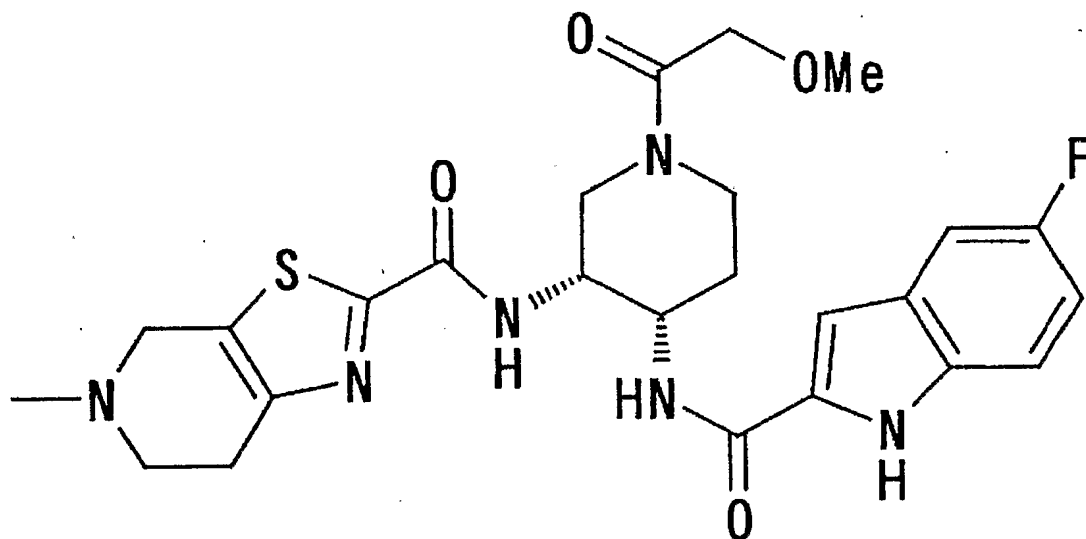
実施例 118 で得た化合物から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。
融点：214-228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22-3.82 (7H, m), 3.88-4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.29 (1H, br. s), 8.40-8.50 (1H, m), 11.34 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[実施例 144] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-フルオロインドール

－２－イル）カルボニル〕アミノ}－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン
 －３－イル〕－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－
 ｃ〕ピリジン－２－カルボキサミド 塩酸塩



実施例 122 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様
 にして標題化合物を得た。

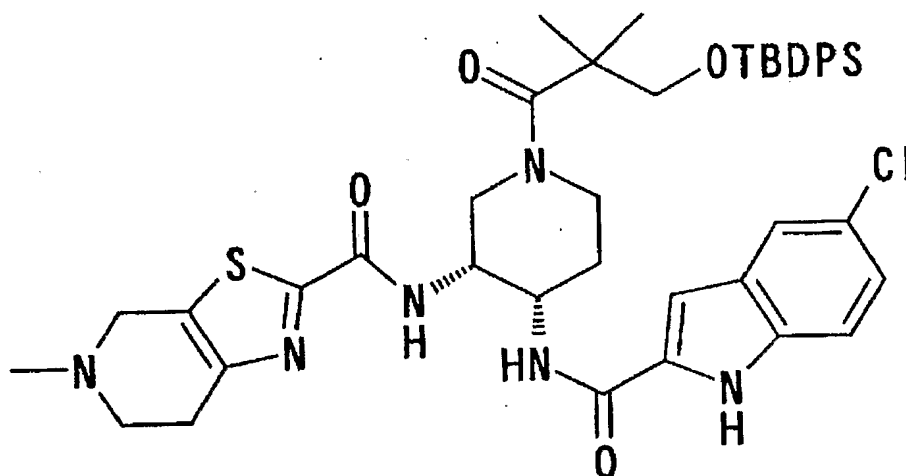
融点：190－208℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.70－1.83 (1H, br), 1.85－2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00－3.55 (10H, m), 3.62－3.85 (1H, m), 3.90－4.50 (6H, m), 4.63－4.78 (1H, br), 7.04 (1H, td, $J=9.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.07－7.13 (1H, br), 7.37－7.44 (1H, m), 8.16－8.49 (2H, m), 11.30－11.70 (1H, br), 11.72－11.80 (1H, br)。

MS (FAB) m/z : 529 ($M+H^+$)。

[実施例 145] N－（（3R^{*}, 4S^{*}）－１－（３－{〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシ}－２，２－ジメチルプロパノイル）－４－{〔（５－クロロインドール－２－イル）カルボニル〕アミノ}ピペリジン－３－イル

)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



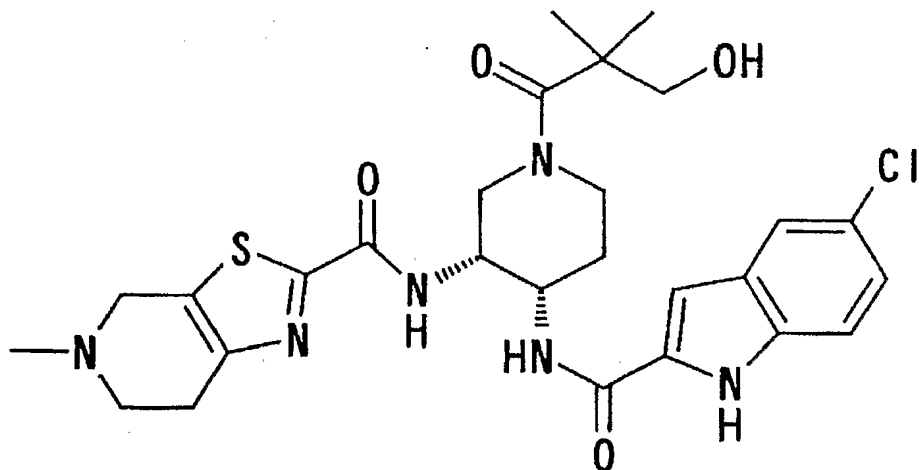
参考例 158 で得た化合物 (261mg) のクロロホルム (10ml) 溶液に塩化チオニル (3.0ml)、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、60℃で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた黄色油状物と実施例 118 で得た化合物 (200mg) から、実施例 100 と同様にして標題化合物 (241mg) を得た。

融点. : 153℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.39 (6H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 1.57 (1H, br. s), 2.26 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 2.86 (4H, s), 2.97-3.01 (2H, m), 3.78 (4H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.33 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4.42 (1H, br. s), 4.67 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, m), 7.32-7.46 (7H, m), 7.64-7.65 (6H, m), 7.86 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.23 (1H, s), 9.10 (1H, s).

[実施例 146] N-[(3R*, 4S*) -4- { [(5-クロロインドール-

2-イル) カルボニル] アミノ} -1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) ピペリジン-3-イル] -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 145 で得た化合物 (241mg) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1モルテトラヒドロフラン溶液、0.594ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製し、標題化合物 (116mg) を得た。

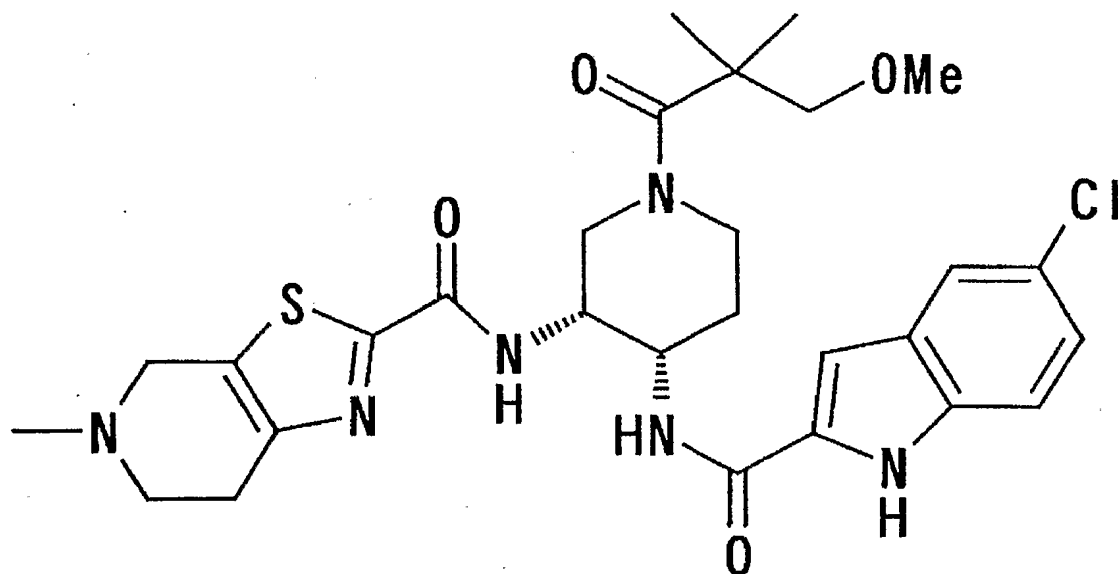
融点：220℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17 (6H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 1.79 (1H, br. s), 1.91-1.97 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87 (4H, s), 3.35-3.50 (4H, m), 3.81 (1H, br. s), 3.97 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.32 (1H, br. s), 4.42 (1H, br. s), 4.52 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.16-7.19 (1H, m),

7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 11.8 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 573 ($M+H^+$).

[実施例147] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例118で得た化合物と参考例160で得た化合物から、実施例145と同様にして標題化合物を得た。

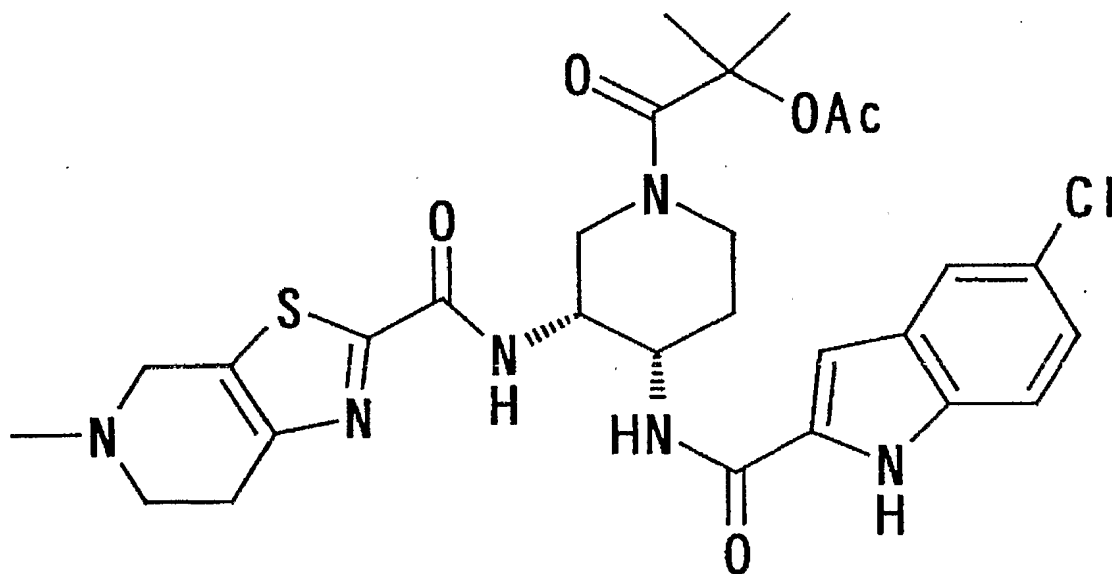
融点: 240℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.65–1.77 (1H, m), 2.33–2.37 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.82–3.29 (6H, m), 3.34 (3H, s), 3.41 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$),

3. 76 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4. 26 (1H, m), 4. 44–4. 53 (2H, m), 4. 82 (1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 6. 88 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7. 20–7. 23 (1H, m), 7. 33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 64 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7. 90 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8. 22 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9. 18 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 587 ($M+H^+$).

[実施例148] 酢酸 2-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-1, 1-ジメチル-2-オキソエチル エステル



実施例118で得た化合物と2-アセトキシイソブチリルクロライドから、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

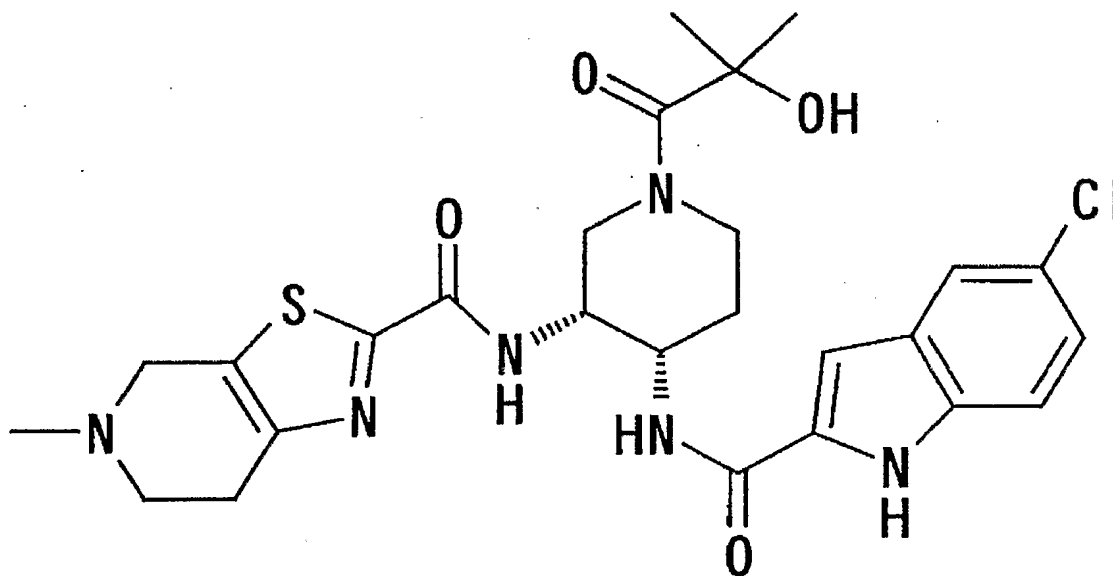
融点: 190℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 56–1. 67 (8H, m), 2. 08 (3

H, s), 2.35 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.82–2.84 (2H, m), 2.90–2.96 (2H, m), 3.14 (1H, br. s), 3.75 (2H, s), 4.25 (1H, br. s), 4.40–4.47 (1H, m), 4.54 (1H, br. s), 4.80 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.20–7.33 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.11 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 601 ($M+H^+$).

[実施例149] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



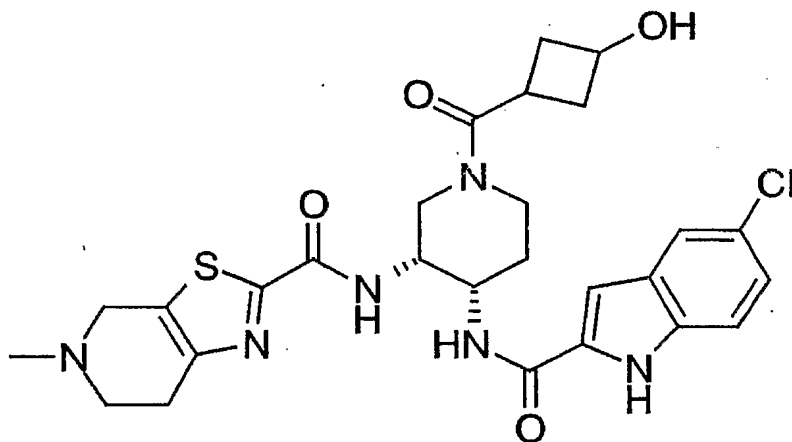
実施例148で得た化合物(190mg)のメタノール(50ml)溶液にナトリウムメトキシド(76.8mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=9：1)にて精製し、標題化合物(130mg)を得た。

融点：190℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, s), 1.56–1.78 (5H, m), 2.34 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 2.53 (3H, s), 2.83–2.86 (2H, m), 2.91–2.93 (2H, m), 3.30 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 3.75 (2H, s), 4.28 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.43 (1H, s), 4.65 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.14 (1H, s)。

MS (FAB) m/z : 559 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[実施例150] N-{(3R⁺, 4S⁺)-4-{{(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル}アミノ}-1-[(3-ヒドロキシシクロブチル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例152で得た化合物(117mg)のテトラヒドロフラン(20ml)、塩化メチレン(3.0ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)混合溶液に、実施例118で得た化合物(306mg)、N-メチルモルホリン(

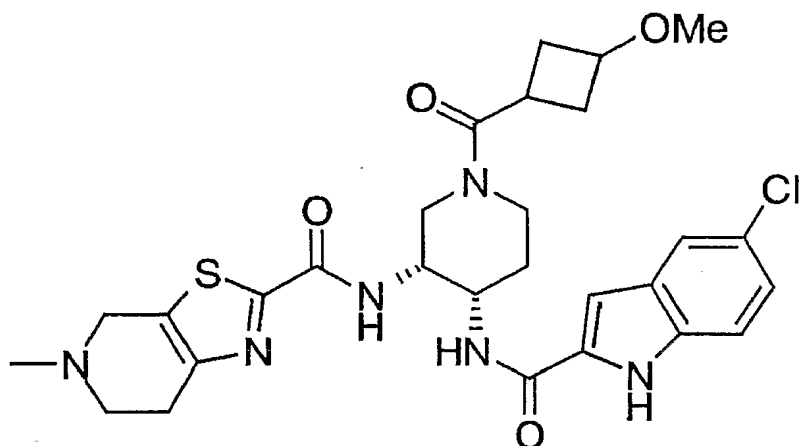
200 μ l)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール1水和物(87mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(197mg)を加え室温で3日間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製し、標題化合物の遊離塩基(207mg)を得た。この遊離塩基を1規定塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物を得た。

融点: 200°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78–2.10 (4H, m), 2.24–2.68 (3H, m), 2.75–5.20 (14H, m), 2.91 (3H, s), 7.08 (0.5H, s), 7.09 (0.5H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.05–8.28 (1H, br), 8.38 (0.5H, br. d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.43 (0.5H, br. d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.80–11.25 (1H, br), 11.84 (1H, br. s)。

MS (ESI) m/z : 571 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[実施例151] N-{ (3R*, 4S*) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1- [(メトキシシクロブチル) カルボニル] ピペリジン-3-イル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



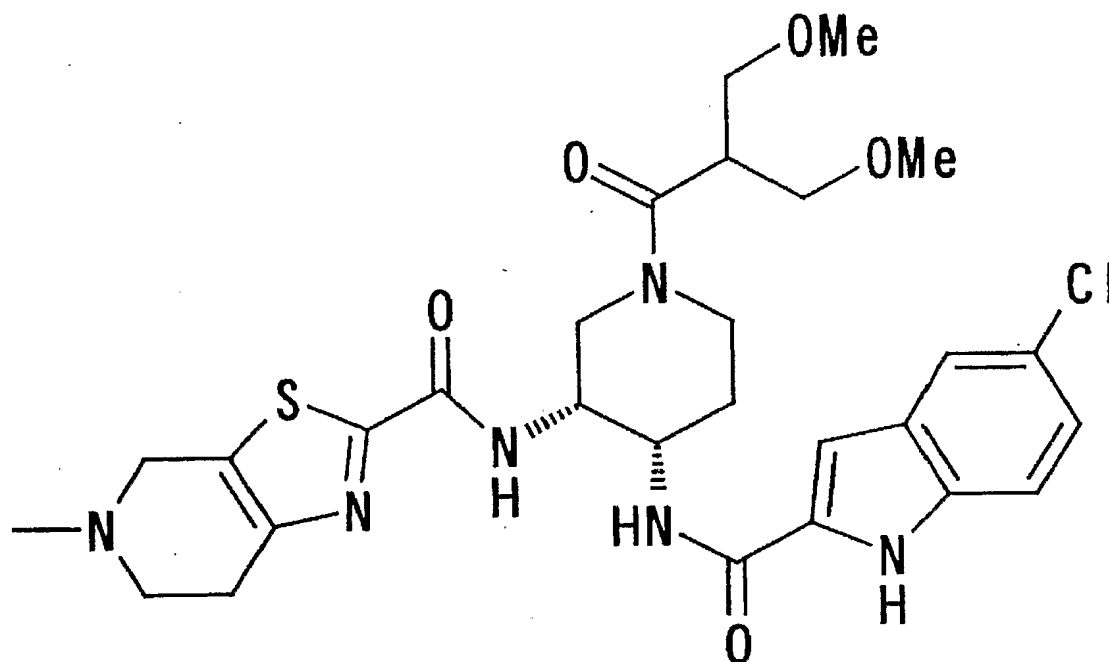
実施例 118 で得た化合物および参考例 154 で得た化合物から、実施例 150 と同様にして、標題化合物を得た。

融点：191℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–2.23 (4H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.71–2.84 (0.5H, m), 2.89–3.93 (9.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.01 (1H, s), 3.14 (2H, s), 4.05–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.00–8.30 (1H, br), 8.36–8.53 (1H, m), 11.25–11.75 (1H, br), 11.85 (1H, br. s)。

MS (ESI) m/z : 585 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[実施例 152] N- { (3R*, 4S*) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1- [3-メトキシ-2- (メトキシメチル) プロパノイル] ピペリジン-3-イル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



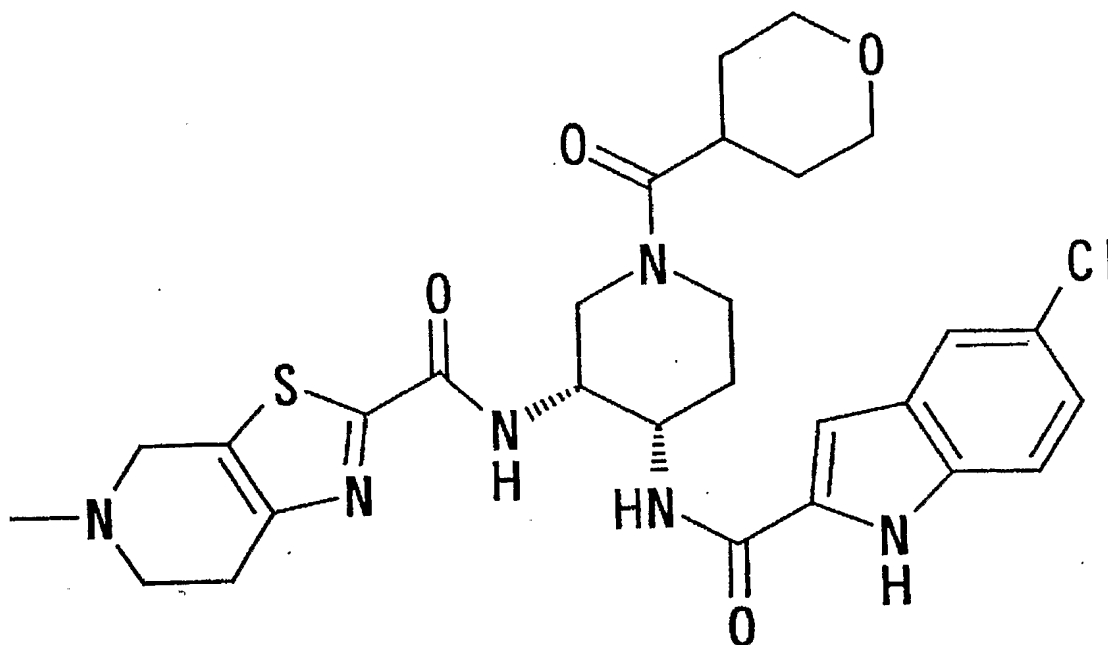
参考例 155 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と実施例 118 で得た化合物を実施例 150 と同様に縮合して標題化合物を得た。

融点：178–184℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.82 (1H, m), 1.84–2.04 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.75 (17H, m), 3.95–4.55 (5H, m), 4.60–4.80 (1H, m), 7.10 (1H, br. s), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (0.5H, br. s), 7.71 (1H, br. s), 8.18–8.28 (1H, br), 8.35–8.50 (1H, br), 11.83 (1H, br. s)。

MS (ESI) m/z : 603 ($M+H^+$)。

【実施例 153】 N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と参考例 156 で得た化合物から、実施例 150 と同様にして標題化合物を得た。

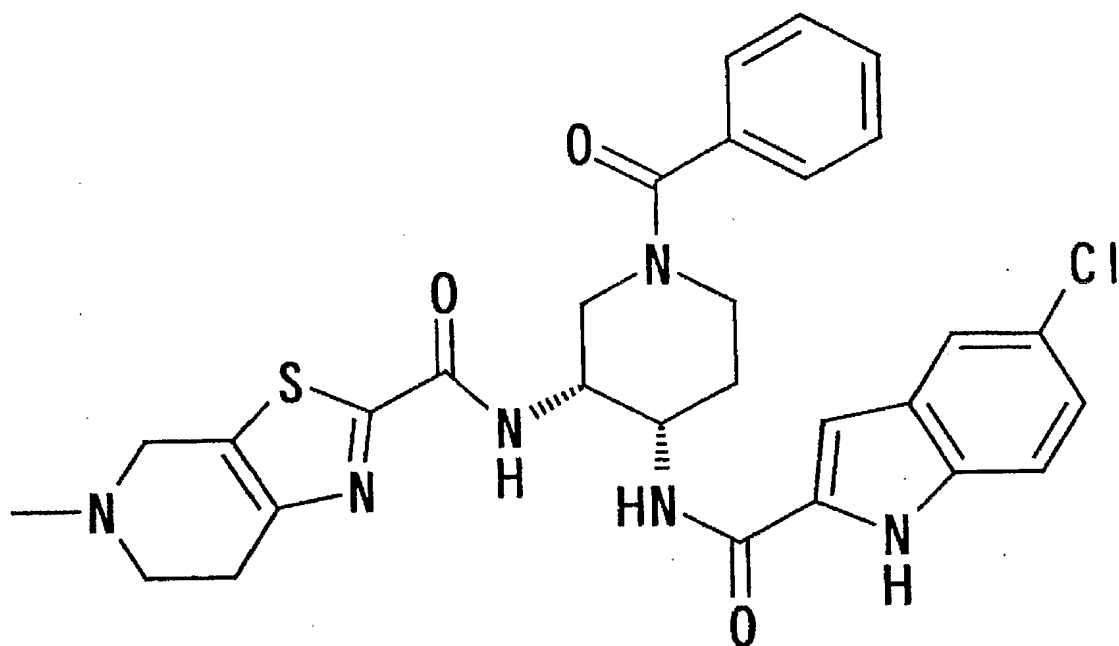
融点：225–248℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.55–1.68 (4H, m), 1.70–1.85 (1H, m), 1.85–2.05 (1H, m), 2.60–2.95 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95–3.20 (3H, m), 3.20–4.00 (9H, m), 4.00–4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.00–8.30 (1H, m), 8.35–8.50 (1H, m), 11.16 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 585 ($M+H^+$)。

[実施例 154] N-((3R*, 4S*)-1-ベンゾイル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2

ーカルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物とベンゾイルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

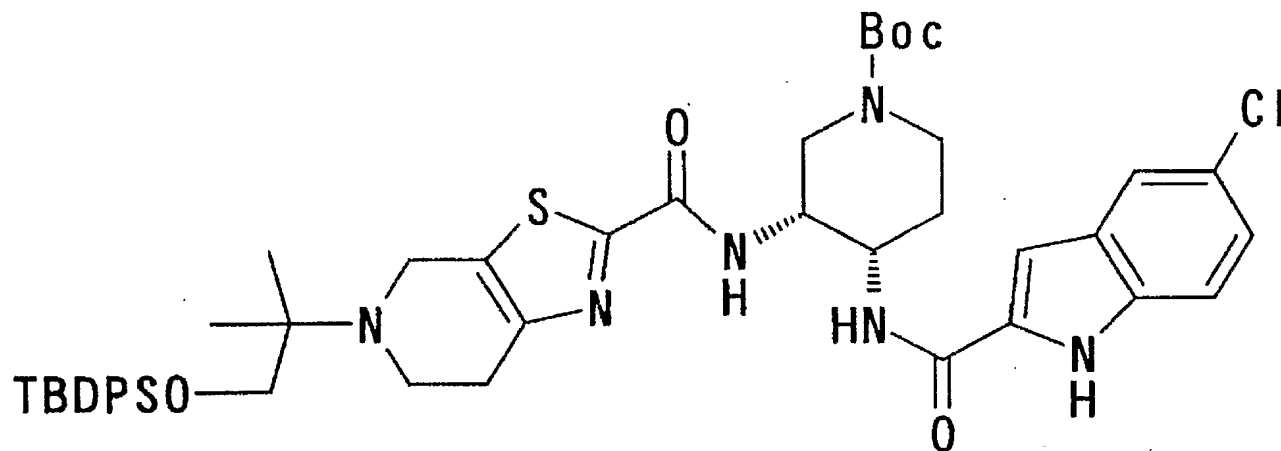
融点：215－225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.75－1.90 (1H, m), 1.90－2.20 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10－4.00 (8H, m), 4.05－4.80 (4H, m), 7.00－7.60 (5H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.31 (1H, br. s), 8.46 (1H, br. s), 11.39 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (FAB) m/z : 577 ($M+H^+$)。

[実施例 155] (3R*, 4S*)－3－({[5－(2－{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}－1,1-ジメチルエチル)－4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}ア

ミノ) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピ
ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



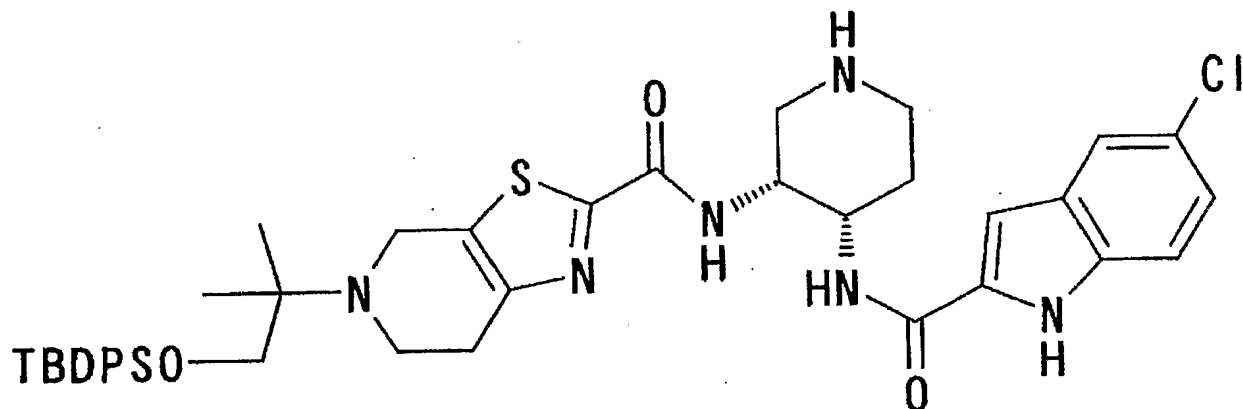
参考例 207 で得た化合物と参考例 42 で得た化合物から、実施例 91 と同様
にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00 (9H, s), 1.12 (6H, s), 1.15-1.50 (9H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 1.82-2.00 (1H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.85-4.10 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.37 (1H, br. s), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30-7.50 (7H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 869 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 156] 5-(2-{[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ}-1, 1-ジメチルエチル)-N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-3-イル)-4,

5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩



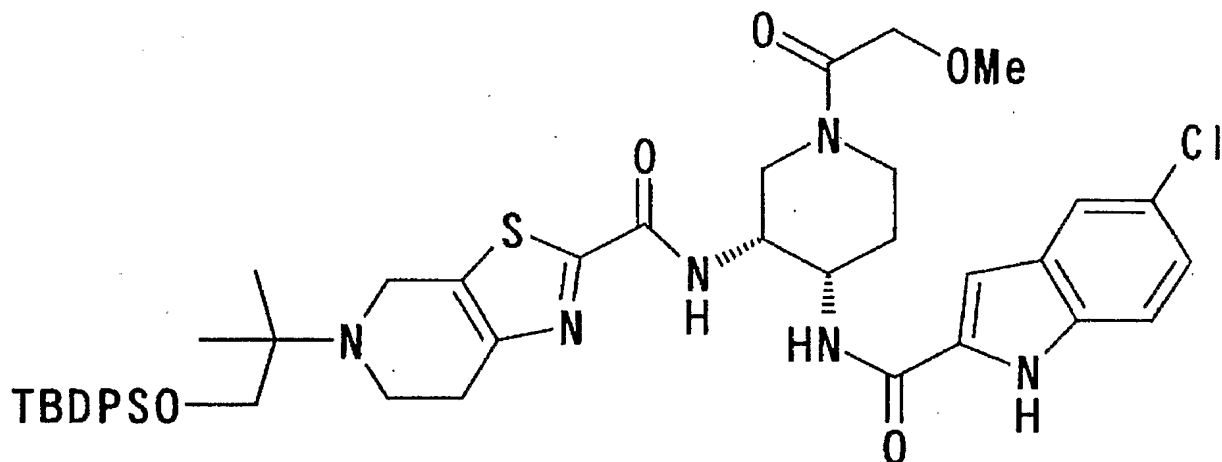
実施例 155 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (9H, s), 1.43, 1.48 (total 6H, each s), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.95–3.20 (2H, m), 3.25–3.60 (6H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.60–4.85 (3H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.35–7.55 (7H, m), 7.55–7.75 (5H, m), 8.52 (1H, dd, $J=14.4, 7.8\text{ Hz}$), 8.93 (1H, br), 9.20–9.40 (2H, m), 11.30–11.50 (1H, m), 11.87, 11.92 (total 1H, each s).

MS (ESI) m/z : 769 ($M+H^+$).

[実施例 157] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4

－c］ピリジン－2－カルボキサミド

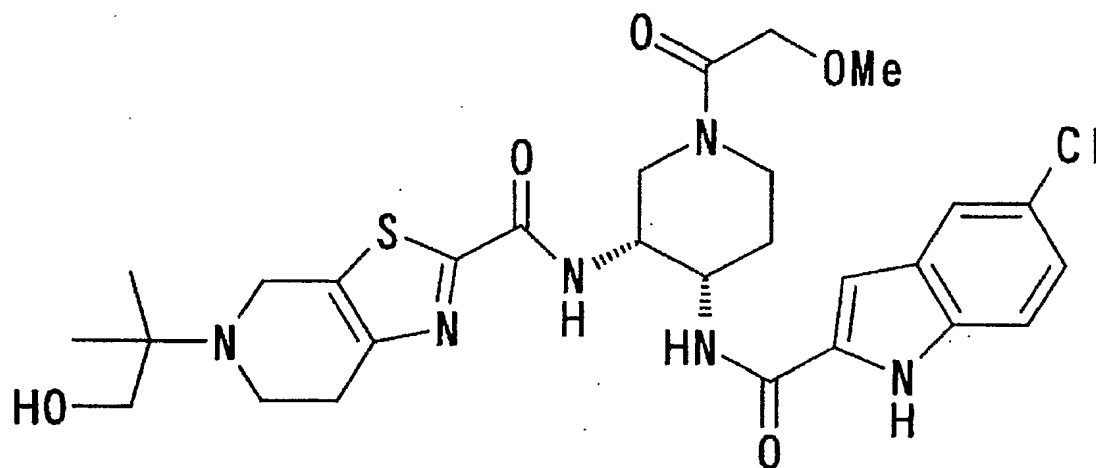


実施例 156 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.20 (6H, s), 1.60–1.85 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.36 (2H, s), 2.70–3.20 (4H, m), 3.20–3.55 (4H, m), 3.55–3.70 (2H, m), 3.95–4.10 (3H, m), 4.10–4.90 (4H, m), 6.90 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.15–7.30 (2H, m), 7.30–7.50 (6H, m), 7.60–7.70 (5H, m), 8.15–8.22 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.28 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 842 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔実施例 158〕 N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



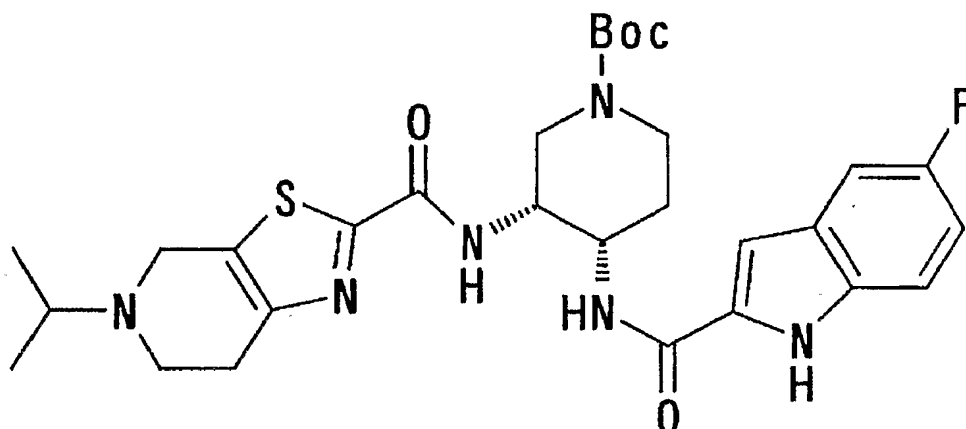
実施例 1 5 7 で得た化合物から、実施例 1 4 6 と同様にして標題化合物を得た。

融点：2 2 1－2 3 2℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 2 (3H, s), 1. 4 0 (3H, s), 1. 7 0－1. 8 5 (1H, m), 1. 8 5－2. 1 0 (1H, m), 2. 6 0－3. 3 5 (8H, m), 3. 4 0－3. 8 2 (3H, m), 3. 8 5－4. 0 5 (3H, m), 4. 0 5－4. 3 5 (2H, m), 4. 5 0－4. 6 0 (1H, m), 4. 5 5－4. 8 0 (2H, m), 5. 7 5－5. 8 5 (1H, m), 7. 0 8 (1H, br. s), 7. 1 7 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 4 1 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 7 1 (1H, s), 8. 2 0－8. 3 5 (1H, m), 8. 4 0－8. 5 5 (1H, m), 10. 0 0－10. 3 5 (1H, m), 11. 8 7 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 6 0 3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

〔実施例 1 5 9〕 (3R * , 4S *)－4－{ [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

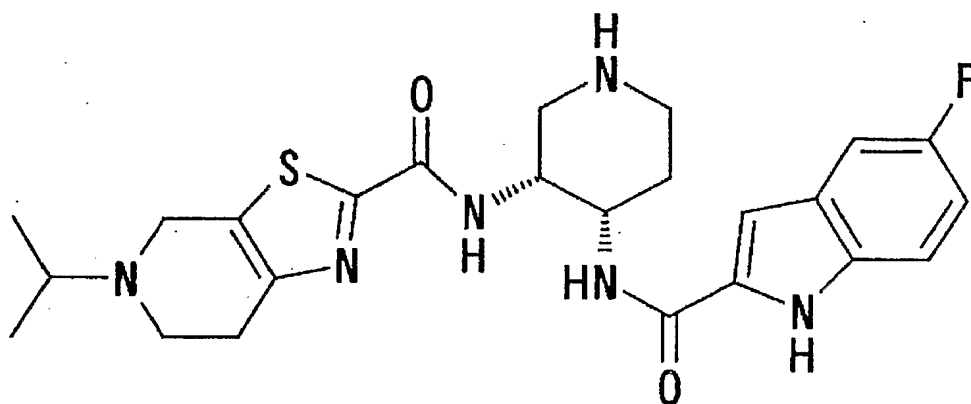


参考例 209 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.53 (9H, s), 1.65–1.80 (1H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.80–3.10 (6H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.00–4.50 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.95–7.05 (1H, m), 7.25–7.40 (2H, m), 7.74 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 585 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 160] N-((3R*, 4S*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩

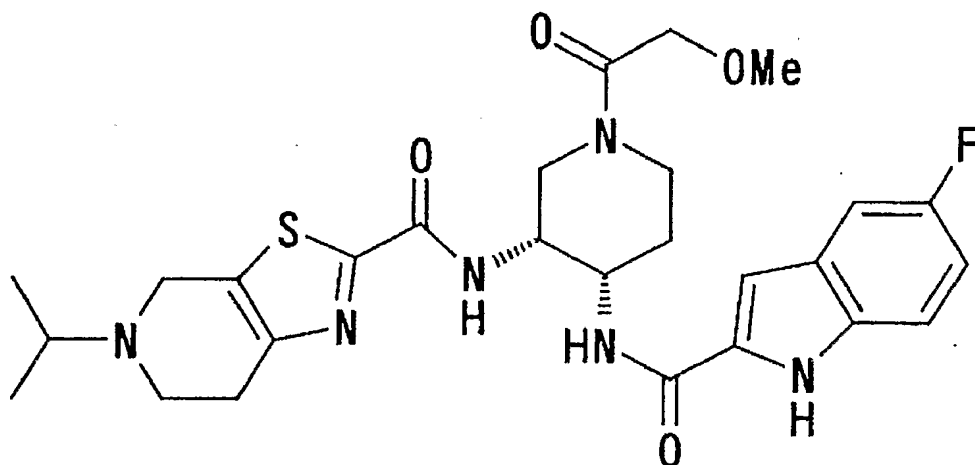


実施例 159 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28–1.40 (6H, m), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 2.95–3.90 (8H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 7.00–7.20 (2H, m), 7.30–7.50 (2H, m), 8.45–8.60 (1H, m), 8.85–9.05 (1H, m), 9.05–9.50 (2H, m), 11.60–11.90 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 161] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



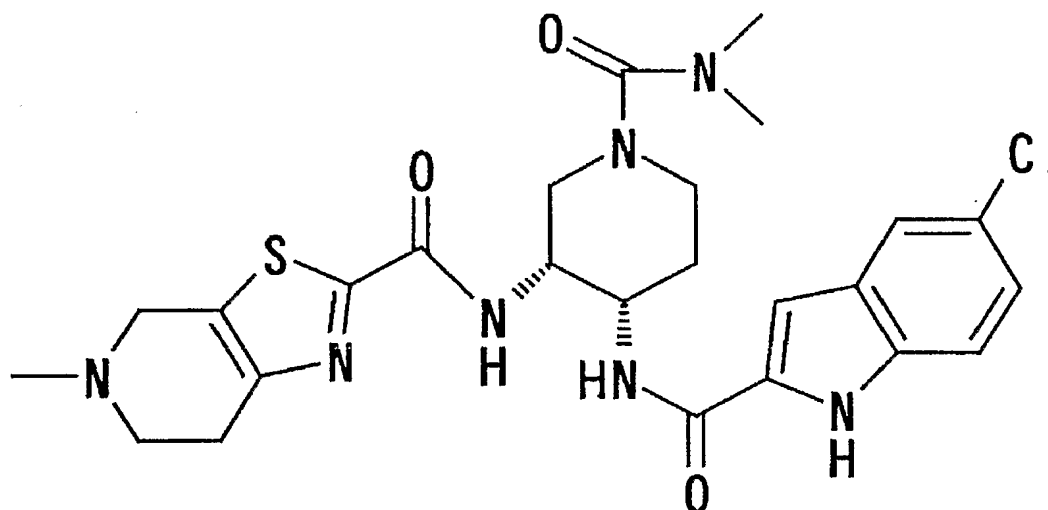
実施例 160 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：214–228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25–1.40 (6H, m), 1.68–1.82 (1H, m), 1.85–2.10 (1H, m), 2.90–3.60 (8H, m), 3.60–3.85 (2H, m), 3.85–4.40 (5H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 7.00–7.15 (2H, m), 7.35–7.50 (2H, m), 8.15–8.50 (2H, m), 10.80–11.30 (1H, m), 11.73 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)。

MS (ESI) m/z : 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[実施例 162] N- { (3R*, 4S*) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジン-3-イル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



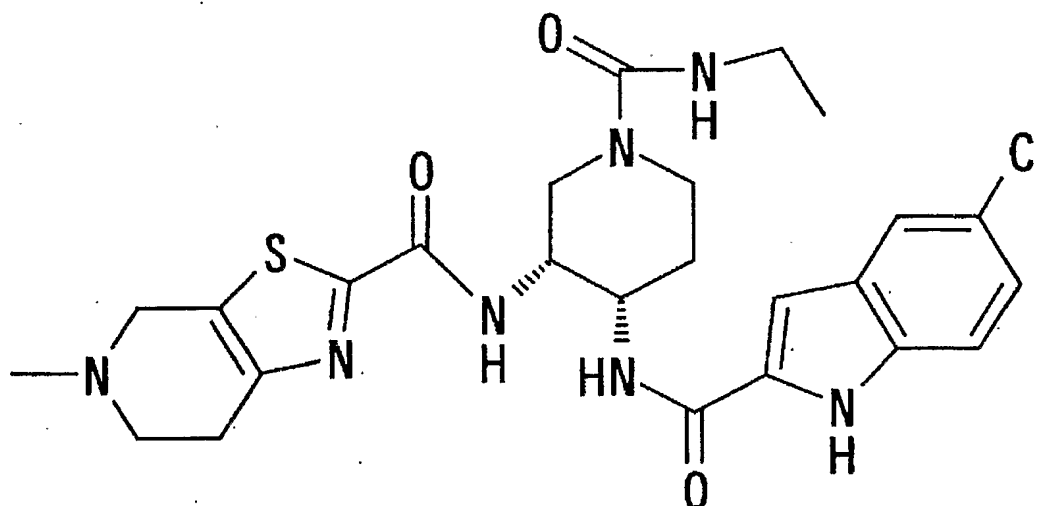
実施例 118 で得た化合物と塩化 N, N-ジメチルカルバモイルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：267-270℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65-1.78 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.90 (3H, s), 2.95-3.80 (8H, m), 4.25-4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.31 (1H, br. s), 8.40 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 11.15-11.60 (1H, m), 11.82 (1H, s)。

MS (ESI) m/z : 544 ($M+H$) $^+$ 。

[実施例 163] N- { (3R*, 4S*) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1- [(エチルアミノ) カルボニル] ピペリジン-3-イル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



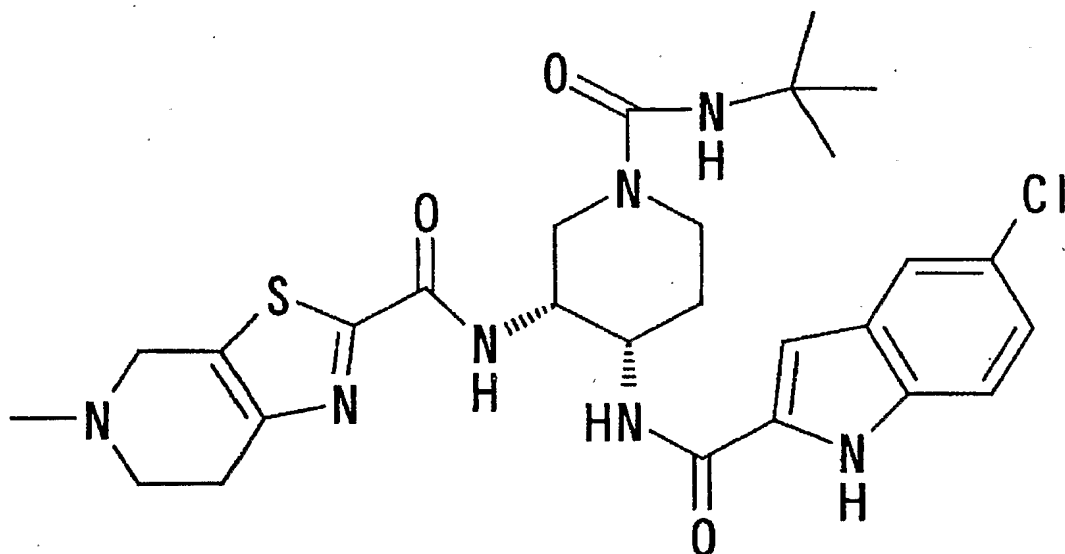
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 エチル エステルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：221–235℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.60–1.70 (1H, m), 1.80–1.95 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.95–3.40 (6H, m), 3.40–4.00 (4H, m), 4.25–4.80 (4H, m), 6.60–6.80 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.02 (1H, br. s), 8.35 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 11.20–11.70 (1H, m), 11.82 (1H, s)。

MS (FAB) m/z : 544 ($M+H$) $^+$ 。

【実施例 164】 N-((3R*, 4S*)-1-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



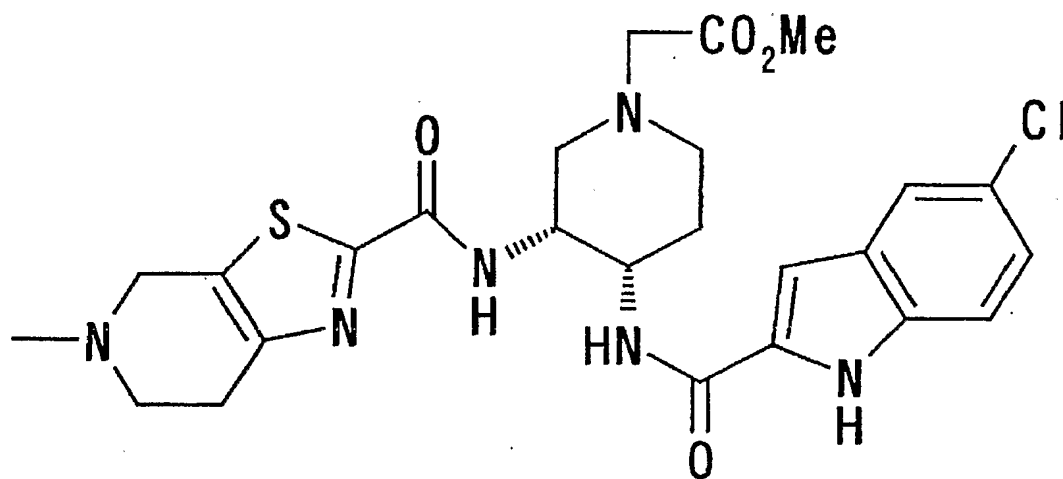
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 *tert*-ブチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：236–238℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (9H, s), 1.60–1.70 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.00–3.40 (6H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.47 (1H, br. s), 5.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 11.22 (1H, br. s), 11.79 (1H, s)。

MS (FAB) m/z : 572 ($M+H$) $^+$ 。

[実施例 165] 2-((3*R* * , 4*S* *)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)酢酸 メチル エステル 2 塩酸塩



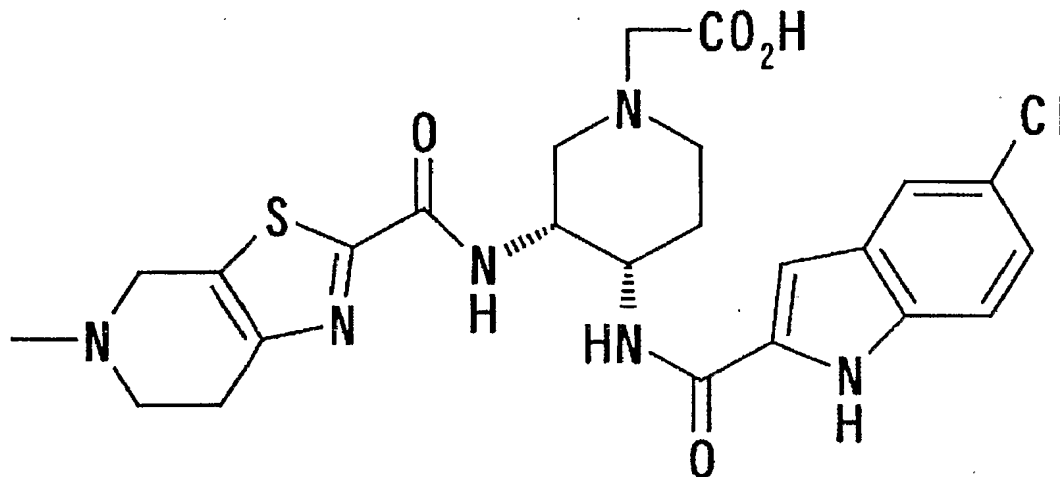
実施例 118 で得た化合物とプロモ酢酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

融点：253–255℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 80℃) δ : 1.95–2.10 (1H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.73 (8H, m), 3.75 (3H, s), 3.97–4.15 (2H, m), 4.30–4.80 (4H, m), 7.08–7.20 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.62 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s)。

MS (ESI) m/z : 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[実施例 166] 2-((3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)酢酸 塩酸塩

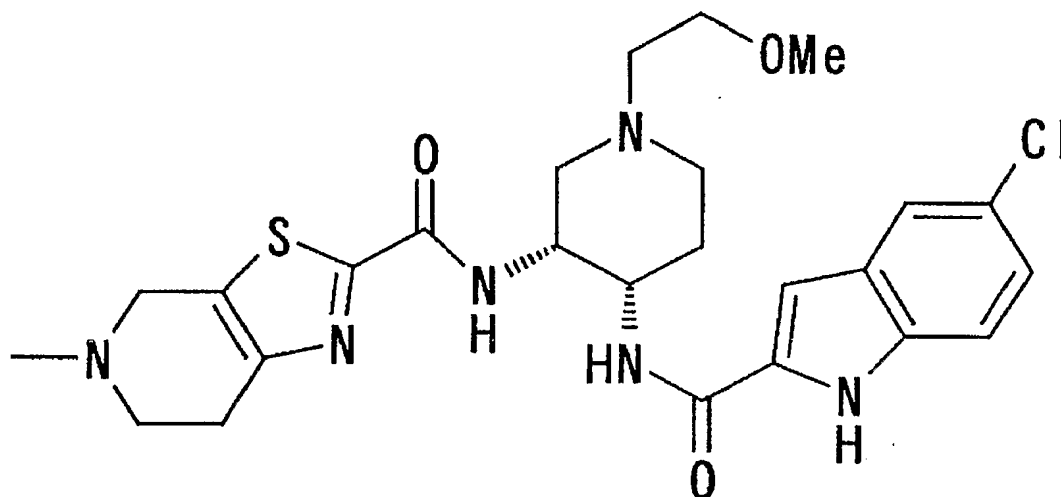


実施例 165 で得た化合物を実施例 101 と同様に処理し、標題化合物を得た。

融点：234-240℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.75-1.95 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.95-3.90 (10H, m), 4.20-4.70 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.46 (1H, br. d, $J=7.8$ Hz), 8.65 (1H, br. s), 11.60-12.70 (2H, br. s), 11.91 (1H, br. s)。

〔実施例 167〕 N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と 2-ブロモエチルメチルエーテルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た (NMR は、遊離塩基にて測定)。

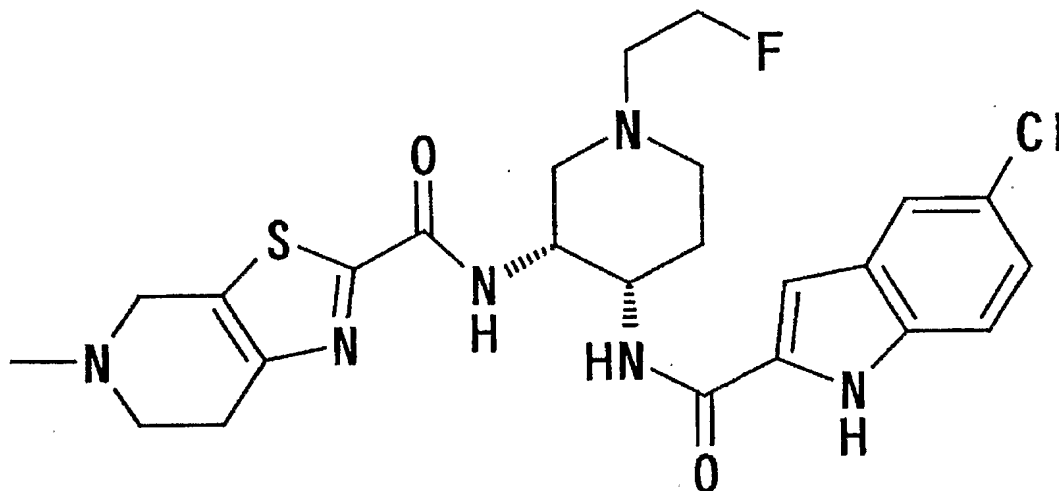
融点：238-242℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.83 (2H, m), 2.27-2.39 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.60-2.66 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 2.96-3.07 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.53-3.60 (2H, m), 3.75 (each 1H, AB type d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.02-4.05 (1H, m), 4.40 (1H, br), 6.88 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.18-7.21 (1H, m), 7.31-7.33 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 9.30 (1H, br. s)。

MS (FAB) m/z : 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[実施例 168] N-[(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-3

ピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩



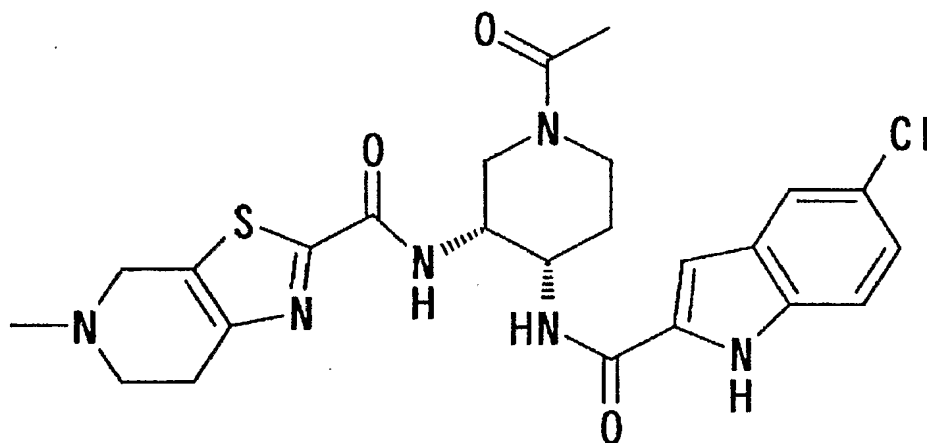
実施例 118 で得た化合物と臭化 2-フルオロエチルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た (NMR は、遊離塩基にて測定)。

熔点：228—233℃（分解）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 7 7 (2H, d q, J=1 2. 5, 4. 0 Hz), 2. 2 8-2. 3 2 (1H, m), 2. 4 1 (1H, t, J=1 2. 5 Hz), 2. 5 2 (3H, s), 2. 6 5 (1H, d, J=1 0. 5 Hz), 2. 7 6-2. 8 1 (1H, m), 2. 8 3-2. 8 6 (3H, m), 2. 9 8-3. 0 5 (3H, m), 3. 7 5 (e a c h 1H, AB t y p e d, J=1 5. 5 Hz), 4. 0 2-4. 0 8 (1H, m), 4. 4 5 (1H, b r), 4. 5 4-4. 5 9 (1H, m), 4. 6 4-4. 7 0 (1H, m), 6. 8 7 (1H, d, J=1. 5 Hz), 7. 1 9-7. 2 2 (1H, m), 7. 3 2 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 6 4 (1H, d, J=2. 0 Hz), 8. 1 1 (1H, d, J=5. 5 Hz), 8. 2 0 (1H, d, J=7. 3 Hz), 9. 3 0 (1H, b r).

MS (FAB) m/z : 519 (M+H)⁺.

〔実施例 169〕 N-((3R, 4S)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 214 で得た化合物 (630mg) のジオキサン溶液 (15ml) に 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (7.0ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた黄色固体 (590mg) と参考例 10 で得た化合物 (379mg) を用い、実施例 91 と同様にして、標題化合物の遊離塩基 (330mg) を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た (NMR は、遊離塩基として測定)。

融点: 202-222℃ (分解)。

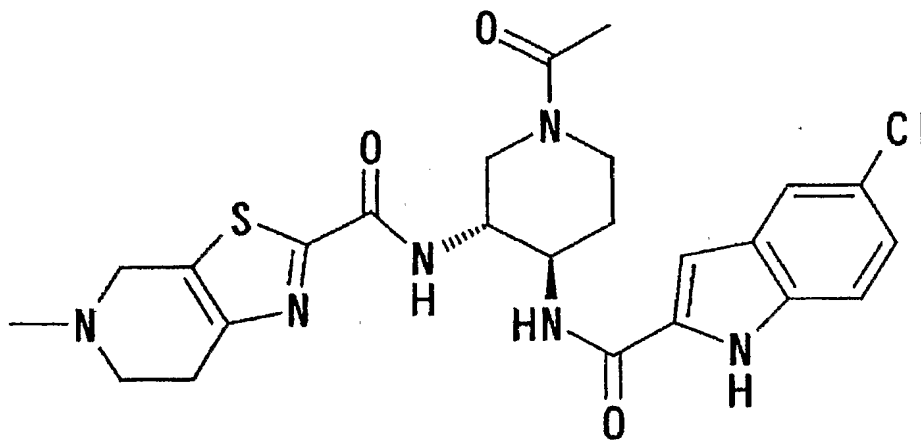
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65-1.85 (1H, m), 1.87, 2.06 (total 3H, each s), 1.88-2.10 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65-2.77 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 2.99-3.09 (0.5H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.70-3.80 (0.5H, m), 3.96-4.21 (2H, m), 4.27 (1H, br. s), 4.35-4.48 (1H, m), 7.07, 7.11 (total 1H, each s),

7.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.16–8.22 (1H, m), 8.37, 8.46 (total 1H, each d, $J=7.8$ Hz), 11.81, 11.83 (total 1H, each s).

MS (ESI) m/z : 515 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{25} = -56.0^\circ$ ($c=0.50$, メタノール).

[実施例170] N-((3R, 4R) -1-アセチル-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例169と同様にして、参考例219で得た化合物と参考例10で得た化合物から、標題化合物を得た。

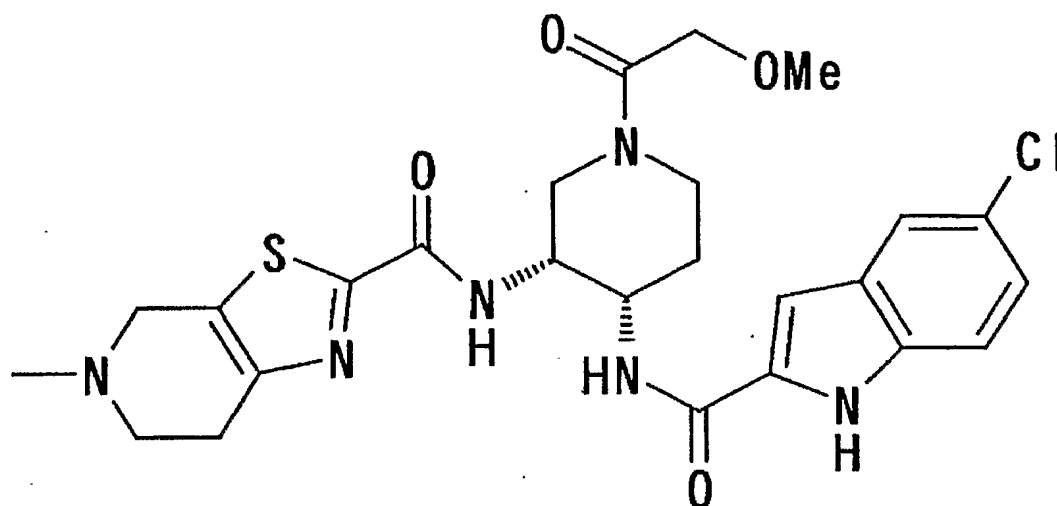
融点: 221–238℃.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.45–1.56 (0.5H, m), 1.60–1.70 (0.5H, m), 1.89–2.01 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.51–2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.22 (3H, m), 3.31–3.40 (3H, m), 3.56–3.67 (0.5H, m), 3.78–4.02 (1.5H, m), 4.22–4.

4.4 (2H, m), 4.56–4.72 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 8.67–8.78 (1H, m), 11.02–11.14 (1H, m), 11.72 (0.5H, s), 11.74 (0.5H, s). MS (FAB) m/z : 515 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{25} = -105.4^\circ$ ($c=0.58$, メタノール).

[実施例 171] N-[(3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 169 と同様にして、参考例 221 で得た化合物から標題化合物を得た。
融点：207–220℃ (分解)。

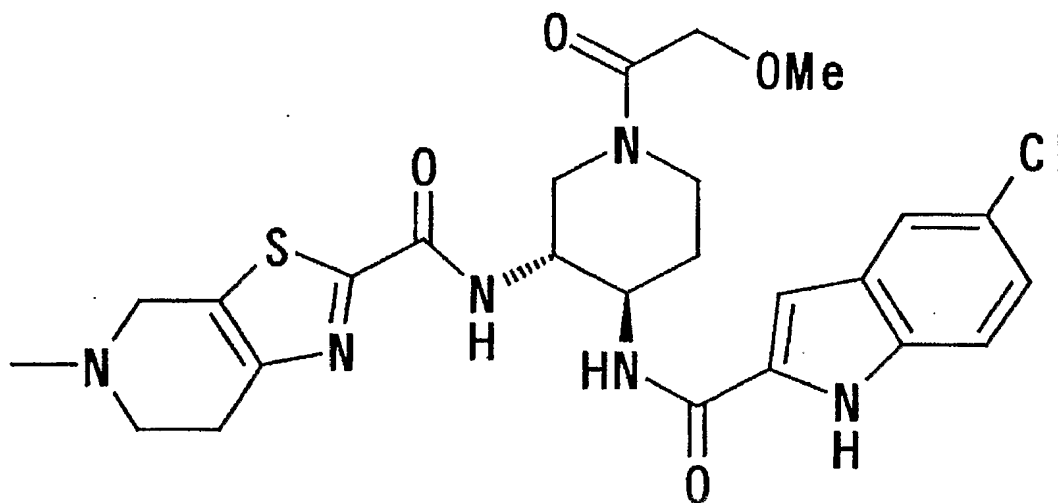
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.70–1.80 (1H, m), 1.85–2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22–3.82 (7H, m), 3.88–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.17 (1H,

dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$); 8.29 (1H, br. s), 8.40–8.50 (1H, m), 11.20–11.50 (1H, m), 11.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 545 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{25} = -53.4^\circ$ ($c=0.52$, メタノール).

[実施例 172] N-[(3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 169と同様にして、参考例 223で得た化合物から、標題化合物を得た。

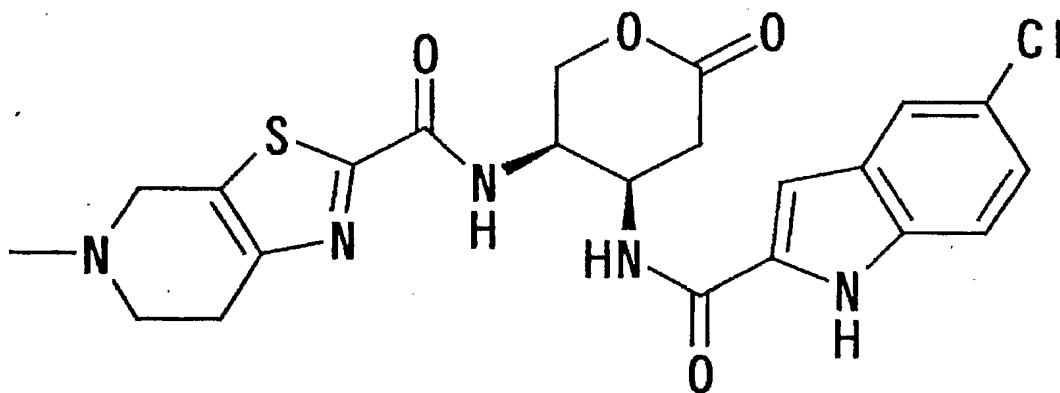
融点: 213–230°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.45–1.56 (0.5H, m), 1.61–1.70 (0.5H, m), 1.89–2.00 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.45–2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.21 (4H, m), 3.32–3.56 (7H, m), 3.78–3.

8.9 (2H, m), 4.00–4.24 (2H, m), 4.26–4.43 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 8.74 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 10.80–10.90 (1H, m), 11.72 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 545 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{25} = -100.3^\circ$ ($c=0.51$, メタノール).

[実施例173] N-((3R, 4R)-4-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



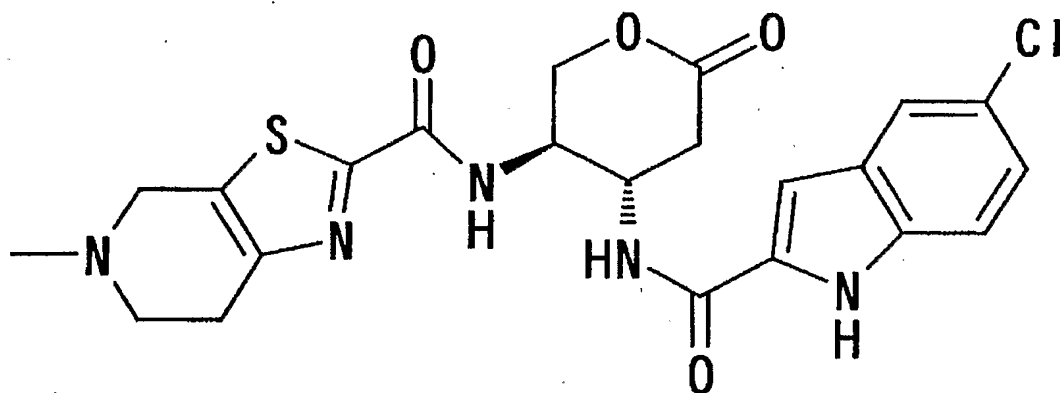
参考例176で得た低極性化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.01–3.23 (1H, m), 3.24–3.56 (5H, m), 3.62–3.67 (1H, m), 4.21–4.44 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.41

(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.40–8.50 (1H, m), 11.34–11.56 (1H, m), 11.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 488 ($M+H$)⁺.

[実施例174] N-((3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

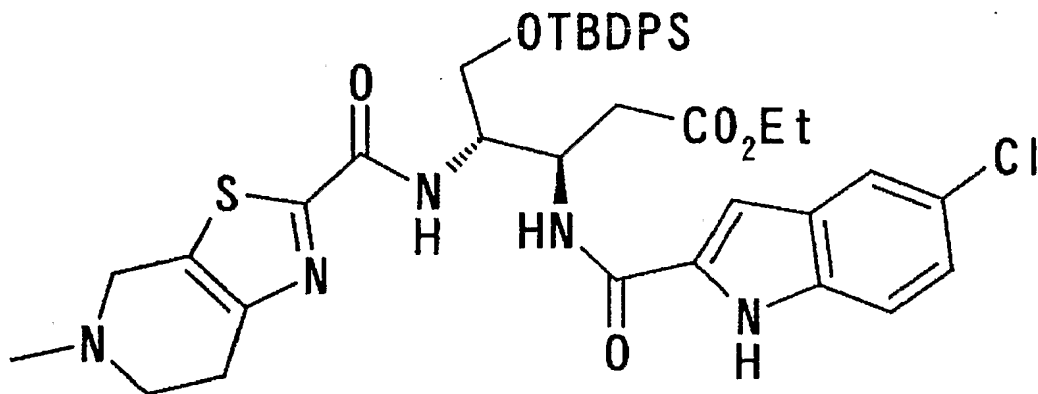


参考例176で得た高極性化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.23–3.41 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.56–3.67 (2H, m), 4.37 (1H, dd, $J=13.9, 7.1$ Hz), 4.40–4.50 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 11.42–11.53 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 488 ($M+H^+$).

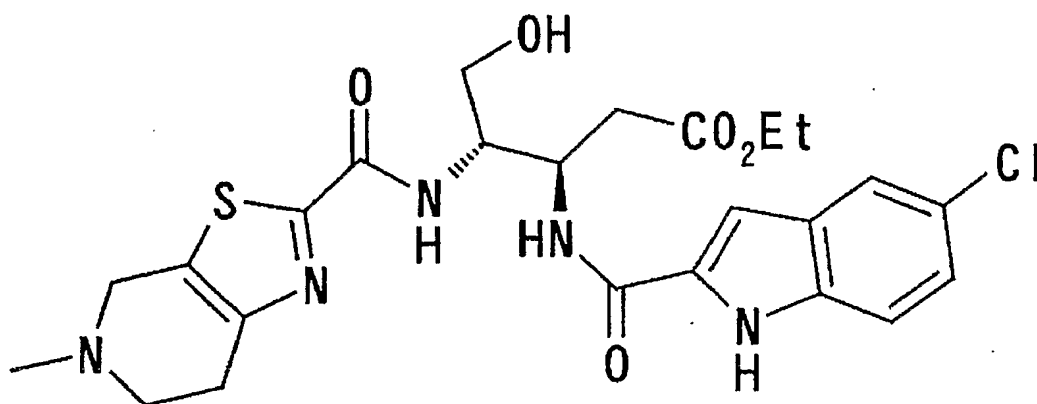
[実施例175] (3R, 4S) - 5 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 4 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル



参考例225で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (9H, s), 1.21 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 15.9, 5.4\text{ Hz}$), 2.67-2.90 (5H, m), 3.60 (1H, d, $J = 14.9\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J = 14.9\text{ Hz}$), 3.78-3.91 (2H, m), 4.00-4.21 (2H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 4.78-4.89 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.32-7.52 (m, 7H), 7.63-7.74 (6H, m), 7.89-8.01 (1H, m), 9.18 (1H, s).

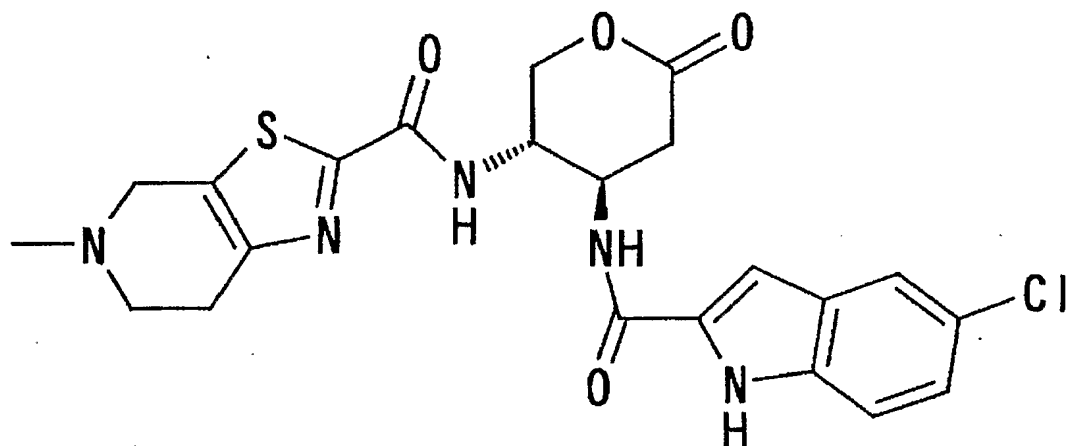
[実施例176] (3R, 4S) - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - ヒドロキシ - 4 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル



実施例 175 で得た化合物 (0.54 g)、ピリジン (4.0 ml)、およびテトラヒドロフラン (10 ml) からなる混合溶液に、氷冷下フッ化水素・ピリジン (0.4 ml) を滴下した後、反応液を徐々に室温に戻しながら 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝9：1) にて精製し、標題化合物 (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 2.67–2.90 (6H, m), 3.62–3.74 (3H, m), 3.78–3.94 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.80–4.89 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.29 (1H, s)

[実施例 177] N-((3S, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

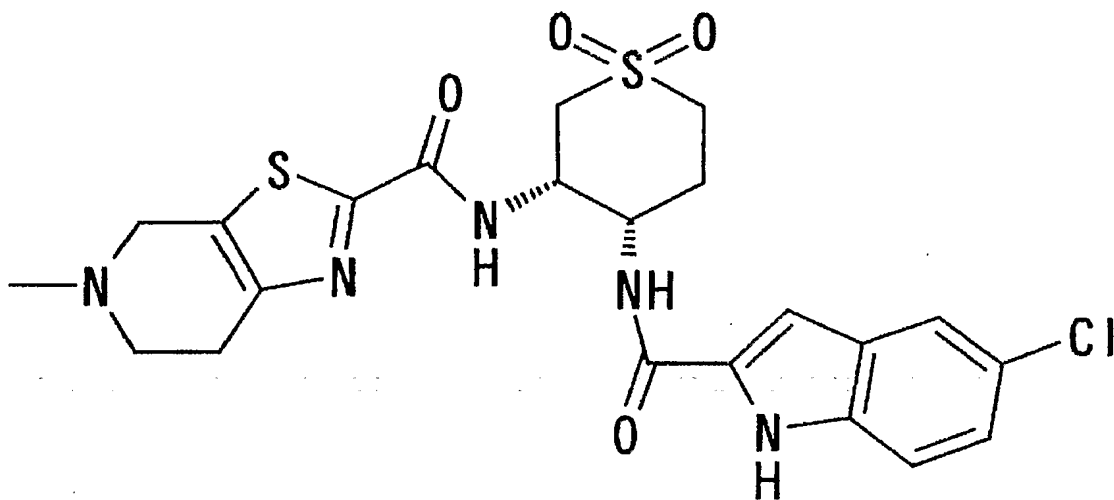


実施例 176 で得た化合物 (0.31 g) に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮、得られた残渣をジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 (0.23 g) を得た。

融点：221–238℃ (分解)。

¹H-NMR および MS：鏡像体である実施例 174 と一致。

[実施例 178] N-((3R*, 4R*)-4-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



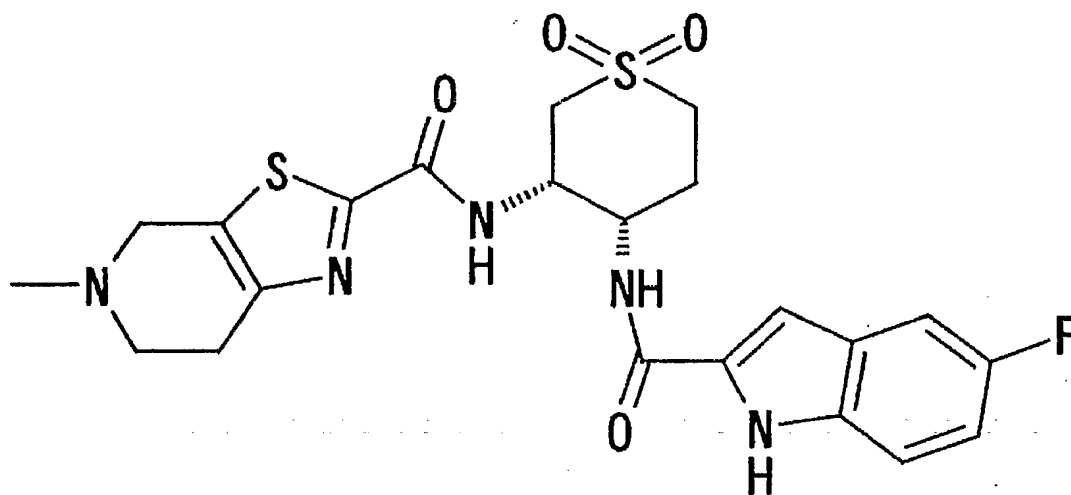
参考例 227 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：241-244℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (1H, br), 2.30-2.34 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10-3.18 (2H, m), 3.41 (4H, br), 3.68 (2H, br), 4.44 (1H, br), 4.63-4.78 (3H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.39 (1H, br), 8.94 (1H, br), 11.82 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 522 ($M+H$) $^+$.

[実施例 179] N-((3R*, 4R*)-4-{{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 227 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、

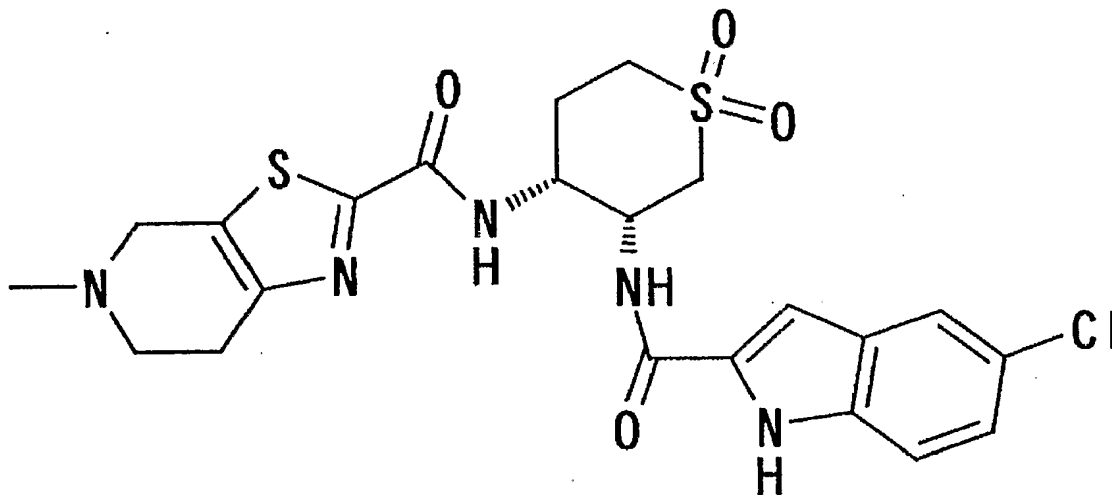
実施例 9 1 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：243－245℃。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (1H, br), 2.30－2.33 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.51 (4H, br), 3.63 (2H, br), 4.63 (3H, br), 4.78 (1H, br), 7.01－7.05 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.37－7.44 (2H, m), 8.36 (1H, br), 8.93 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 11.72 (1H, br)。

MS (ESI) m/z : 506 ($M+H^+$)。

[実施例 180] N－((3R*, 4R*)－3－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1, 1－ジオキソヘキサヒドロ－1－チオピラン－4－イル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



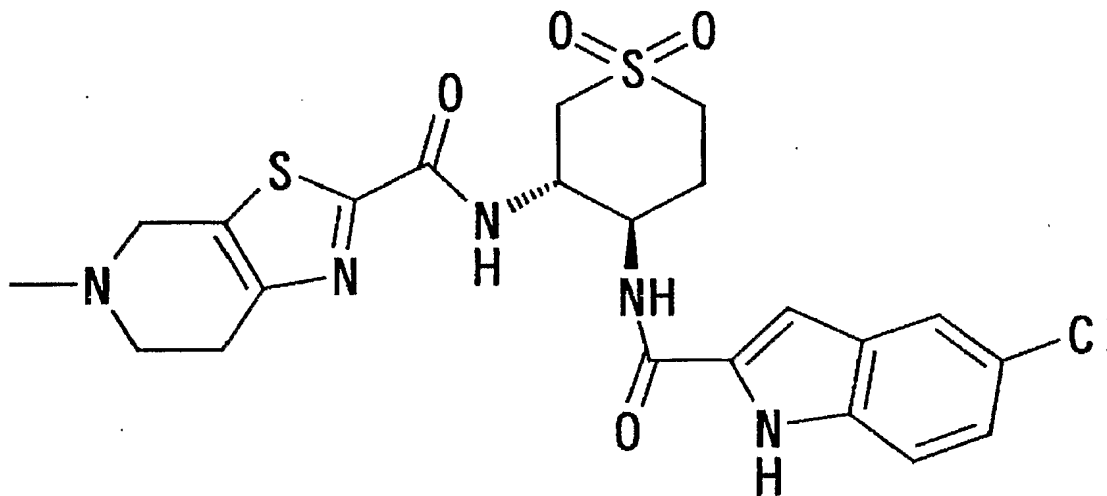
参考例 229 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 9 1 と同様にして、標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：242－247℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.16 (1H, br), 2.45 (1H, br), 2.93 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.26 (4H, br), 3.69 (2H, br), 4.45 (1H, br), 4.65－4.77 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.7, 1.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.35－8.40 (1H, m), 9.04 (1H, br), 11.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 522 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例181] N－((3R*, 4S*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1,1－ジオキソヘキサヒドロ－1－チオピラン－3－イル)－5－メチル－4,5,6,7－テトラヒドロチアゾロ[5,4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



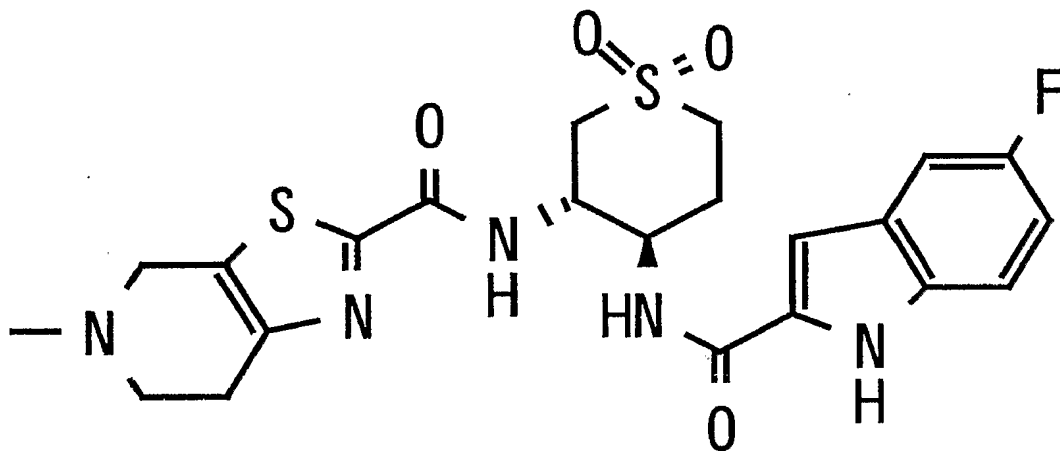
参考例231で得た化合物と5－クロロインドール－2－カルボン酸から、実施例91と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：244－249℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.17–2.27 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.09 (1H, br), 3.18–3.21 (2H, m), 3.31–3.34 (2H, m), 3.60–3.67 (3H, m), 4.41–4.49 (2H, m), 4.54–4.59 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.09–7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 8.52–8.56 (1H, m), 8.83–8.85 (1H, m), 11.65 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 522 ($M+H^+$).

[実施例 182] N-((3R*, 4S*)-4-{{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 231 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

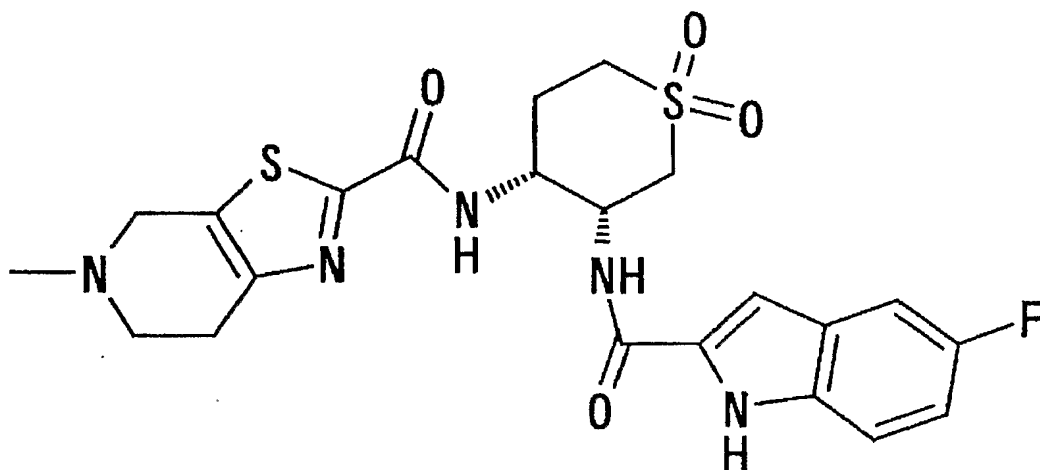
融点: 236–241°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.20–2.24 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.07 (1H, br), 3.19–3.22 (2H, m), 3.

6.0–3.66 (4H, m), 4.43–4.58 (5H, m), 6.95–7.00 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.32–7.38 (2H, m), 8.50 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 11.59 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 506 ($M+H^+$).

[実施例 183] N-((3R*, 4R*)-3-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 233 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

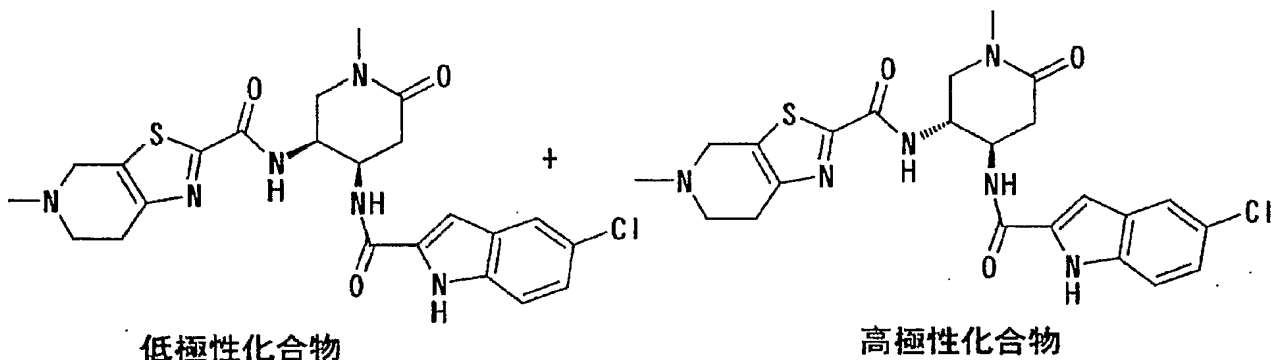
融点: 244–249°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.12–2.18 (1H, m), 2.50 (1H, br), 2.92 (3H, s), 3.17 (3H, br), 3.50–3.61 (5H, m), 4.45 (1H, br), 4.62–4.78 (3H, m), 6.98–7.03 (2H, m), 7.36–7.42 (2H, m), 8.

3.0 (1H, br), 9.00 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 11.74 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 506 ($M+H^+$).

[実施例184] N-((3S, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (低極性化合物) および N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (高極性化合物)



参考例236で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

低極性化合物：

融点：189-203℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 2.59 (1H, q, $J=8.8$ Hz), 2.71-2.78 (2H, m), 2.89-3.00 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (1H, dd, $J=17.6, 5.4$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J=12.7, 5.1$ Hz), 3.70 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.77 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J=12.7, 3.9$ Hz), 4.55-4.67 (2H, m),

6.99 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 9.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 501 ($M+H^+$).

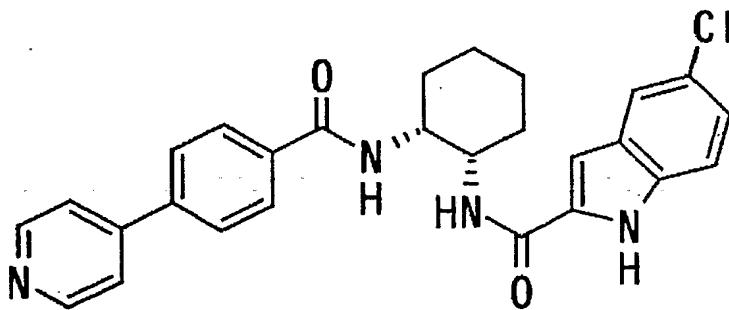
高極性化合物:

融点: 183–195°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.33 (3H, s), 2.41–2.50 (1H, m), 2.62–2.73 (3H, m), 2.75–2.81 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.21–3.32 (2H, m), 3.34–3.50 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 3.63 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 4.30–4.40 (0.5H, m), 4.50–4.60 (0.5H, m), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 11.74 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 501 ($M+H^+$).

[実施例185] 5-クロロ-N-((1R*, 2S*)-2-{[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

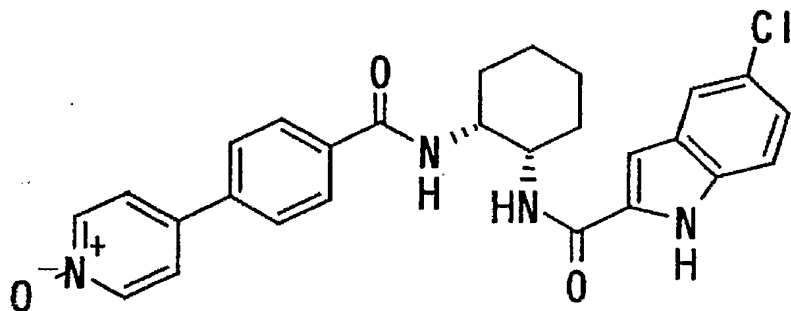


実施例 2 と同様の方法で参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 3 7 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 4.24–4.39 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.06 (4H, s), 8.18 (1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.34–8.42 (3H, m), 8.94 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 11.91 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 ($M+H$) $^+$.

[実施例 186] 4-(4-{[(1*R**, 2*S**)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}フェニル)ピリジン N-オキシド



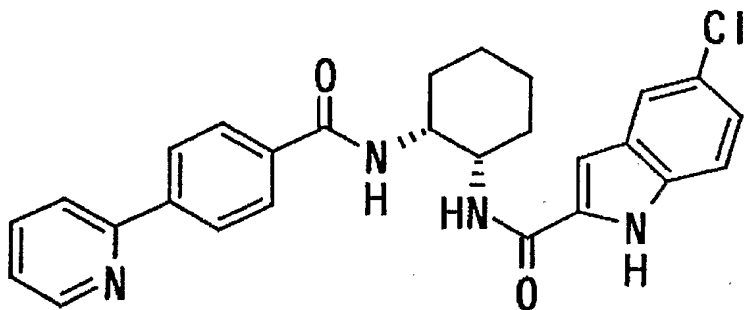
実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 4 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 4.21–4.36 (2H, m), 7.12–7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.80–7.87 (4H, m), 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$),

8.09 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.27 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 489 ($M+H$)⁺.

[実施例187] 5-クロロ-N-((1R^{*}, 2S^{*})-2-{[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

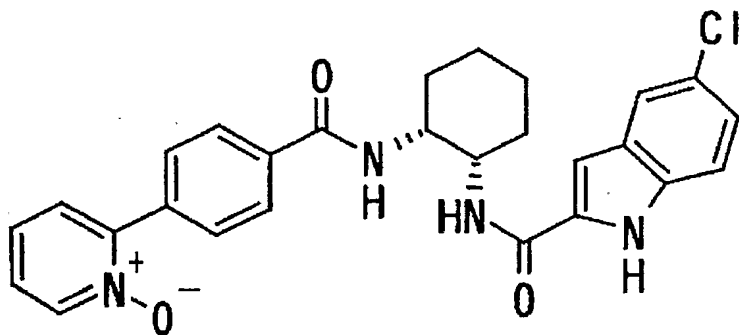


実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と4-(2-ピリジル)安息香酸(特開2000-119253)から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.39-1.51 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 4.24-4.38 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.87-7.90 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.98-8.11 (3H, m), 8.15 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 ($M+H$)⁺.

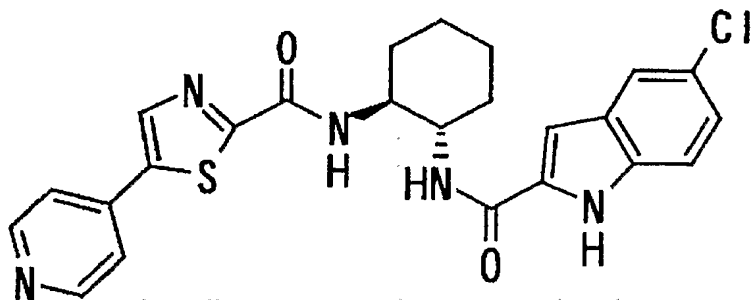
[実施例188] 2-(4-{[(1R^{*}, 2S^{*})-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}フェニル)ピリジン N-オキシド



実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と参考例 241 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39–1.51 (2H, m), 1.60–1.79 (4H, m), 1.89–2.00 (2H, m), 4.23–4.37 (2H, m), 7.12–7.17 (2H, m), 7.39–7.43 (3H, m), 7.61–7.64 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.89 (4H, s), 8.00–8.06 (1H, m), 8.08–8.02 (1H, m), 8.32–8.35 (1H, m), 11.79 (1H, s).
 MS (FAB) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

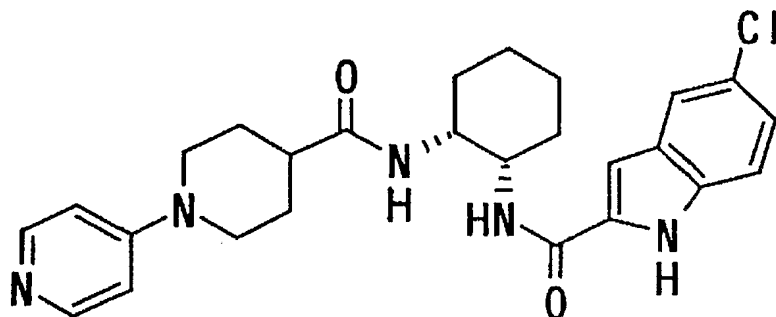
[実施例 189] 5-クロロ-N-[(1R*, 2R*)-2-({[5-(4-ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 と同様の方法で、参考例 69 で得た化合物と 5-(4-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩 (特開 2000-143623) から標

題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (2H, br. s), 1.65 (4H, br. s), 1.85–2.06 (2H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.30 (1H, br. s), 7.14–7.23 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.04–8.13 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.75–8.87 (3H, m); 11.83 (1H, s). MS (ESI) m/z : 480 ($M+H$) $^+$.

[実施例190] 5-クロロ-N-[(1R*, 2S*)-2-({[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



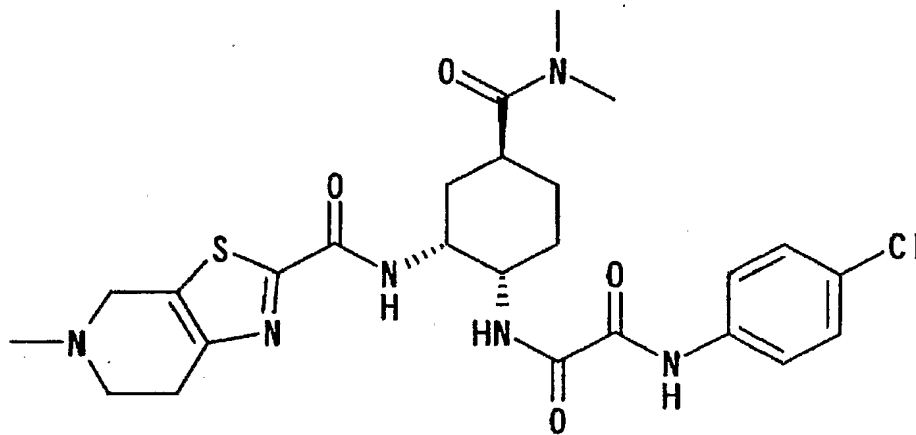
1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 (Tetrahedron, 1998年, 44巻, 7095頁) (206mg) を塩化メチレン (50ml) に懸濁し、氷冷下で塩化チオニル (144 μl) を加え30分攪拌した。反応液にトリエチルアミン (969 μl) を加えた後、参考例71で得た化合物 (328mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加えた後、溶液を減圧下で濃縮して析出した沈殿物をろ取り、標題化合物 (310mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–2.00 (10H, m), 2.74 (1H, br. s), 3.18 (2H, q, $J=12.3\text{Hz}$), 4.03 (1H, br. s), 4.10–4.25 (3H, m), 7.15–7.55 (4

H, m), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20–8.35 (3H, m), 11.91 (1H, s), 13.47 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 480 (M+H)⁺.

[実施例 191] N¹-(4-クロロフェニル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



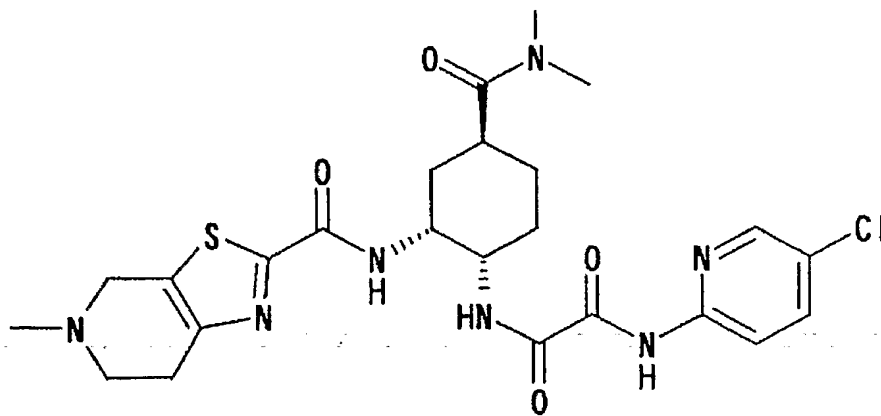
参考例 242 で得た化合物 (288 mg) をテトラヒドロフラン (8.0 ml) に溶解し、水酸化リチウム (46 mg)、水 (1.0 ml) を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸 リチウム塩の粗生成物 (292 mg) を無色固体として得た。この粗生成物および参考例 253 で得た化合物を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (164 mg) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (251 mg) を加え、室温で 64.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４：３）で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、１規定塩酸エタノール溶液（０．５２ｍｌ）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（２４５ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : １．４５－１．５５（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．８０（３Ｈ，ｍ），１．９５－２．１０（２Ｈ，ｍ），２．７９（３Ｈ，ｓ），２．８０－３．００（１Ｈ，ｍ），２．９２（３Ｈ，ｓ），２．９４（３Ｈ，ｓ），３．１０－３．４０（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．８０（２Ｈ，ｍ），３．９５－４．０５（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．８０（３Ｈ，ｍ），７．４０（２Ｈ，ｄ， $J=8.8\text{Hz}$ ），７．８３（２Ｈ，ｄ， $J=8.8\text{Hz}$ ），８．７５（１Ｈ，ｄ， $J=7.1\text{Hz}$ ），９．００－９．１０（１Ｈ，ｂｒ），１０．８１（１Ｈ，ｓ），１１．４５－１１．７５（１Ｈ，ｍ）。

$\text{MS (FAB)} m/z$: ５４７ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

〔実施例１９２〕 N^1 －（５－クロロピリジン－２－イル）－ N^2 －（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－〔（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－〔（５－メチルー４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ｃ〕ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ）シクロヘキシル）エタンジアミド 塩酸塩



参考例２４３で得た化合物（２４０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（８．０ｍｌ

）に溶解し、水酸化リチウム（41mg）と水（1.0ml）を順次加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩（249mg）を得た。

一方、参考例252で得た化合物（293mg）のメタノール（10ml）溶液に10%パラジウム炭素（200mg）を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、N-{(1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミドの粗生成物（259mg）を得た。

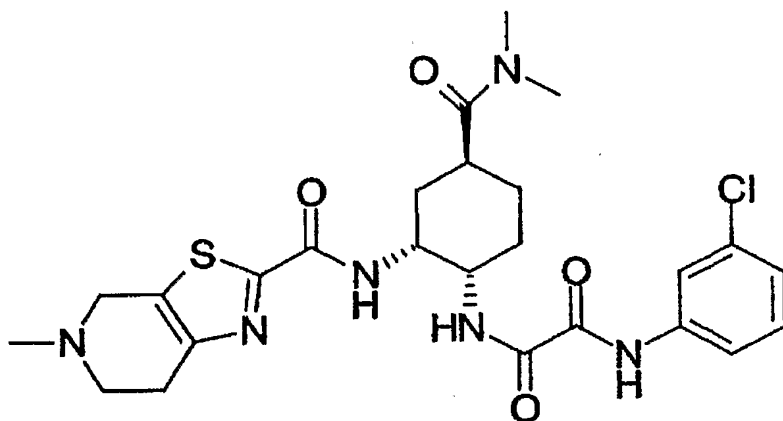
この粗生成物（259mg）と上記のリチウム塩（249mg）をN, N-ジメチルホルムアミド（15ml）に加え、さらに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（166mg）と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（235mg）を加えて、室温で63.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=93：7）で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液（0.855ml）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取り、標題化合物（209mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40-1.57 (1H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 1.95-2.13 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-3.00 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10-3.40 (2H, m), 3.40-3.80 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.37-4.80 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.71 (

1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 9.10–9.30 (1H, br), 10.26 (1H, s), 11.30–11.60 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 548 ($M+H$)⁺.

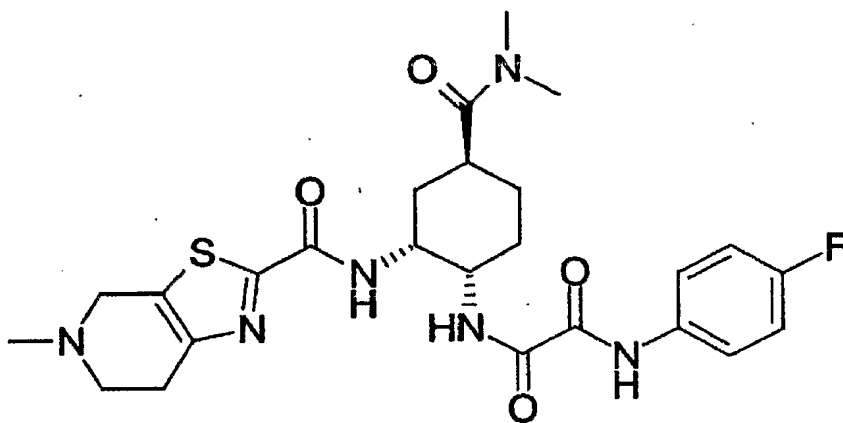
[実施例193] N¹–(3–クロロフェニル)–N²–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



参考例270で得た化合物(222mg)と3–クロロアニリン(63 μ l)をN, N–ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(68mg)、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(144mg)を加え、室温で40時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=30：1)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.50ml)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取り、標題化合物(174mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.62 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.98–2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.88–3.10 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15–3.40 (2H, m), 3.40–3.90 (2H, m), 3.95–4.10 (1H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J=9.3, 2.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.92–8.05 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.95–9.20 (1H, br), 10.87 (1H, s), 11.25–11.45 (1H, br).

[実施例194] N^1 -((1S, 2R, 4S) -4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - N^2 -(4-フルオロフェニル) エタンジアミド 塩酸塩



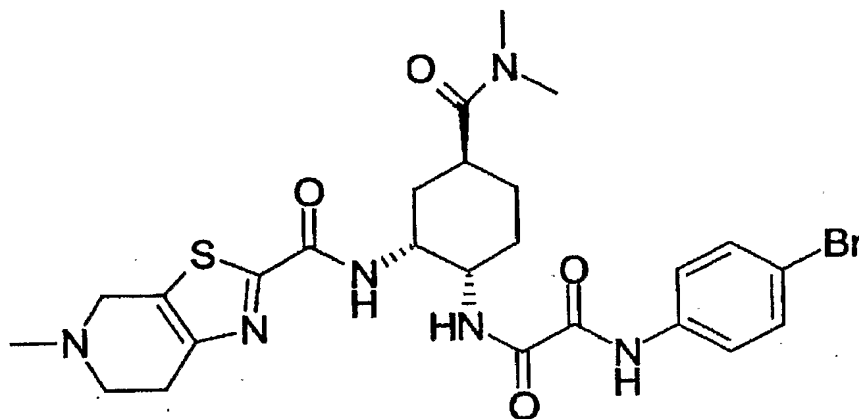
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例254で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–2.13 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.12–3.

8.2 (7H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.38–4.46 (1H, m), 4.35–4.75 (1H, m), 7.11–7.21 (2H, m), 7.72–7.84 (2H, m), 8.73 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.93–9.02 (1H, m), 10.70 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 531 ($M+H$)⁺.

[実施例 195] N¹-(4-ブロモフェニル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

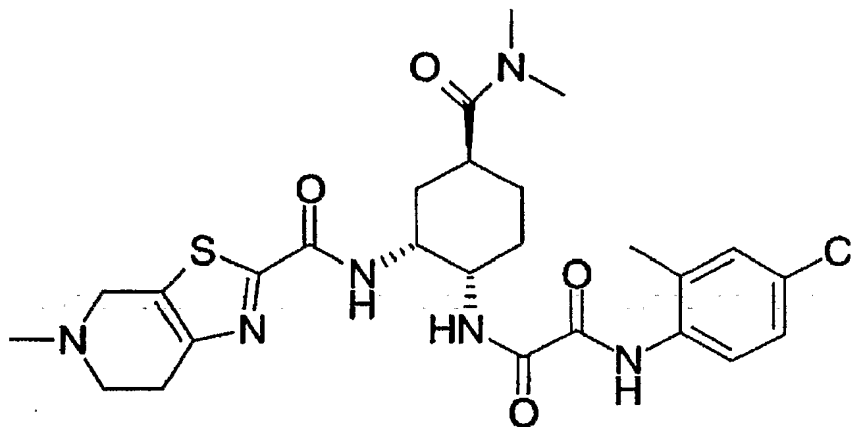


参考例 255 で得た化合物 (152 mg) をテトラヒドロフラン (5.0 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.20 ml)、メタノール (5.0 ml) を順次加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレン (10 ml) と 1 規定塩酸 (2.0 ml) を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、2-(4-ブロモアニリノ)-2-オキソ酢酸の粗生成物を無色固体として得た。この粗生成物および参考例 253 で得た化合物 (280 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (90 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (226 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、

残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝97：3）で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液（191 μ l）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（103mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.84–2.98 (7H, m), 3.18 (2H, br. s), 3.39–3.72 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.20–4.80 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.97–9.09 (1H, m), 10.82 (1H, s), 11.11 (1H, br. s).
 MS (FAB) m/z : 591 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例196】 N^1 -(4-クロロ-2-メチルフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

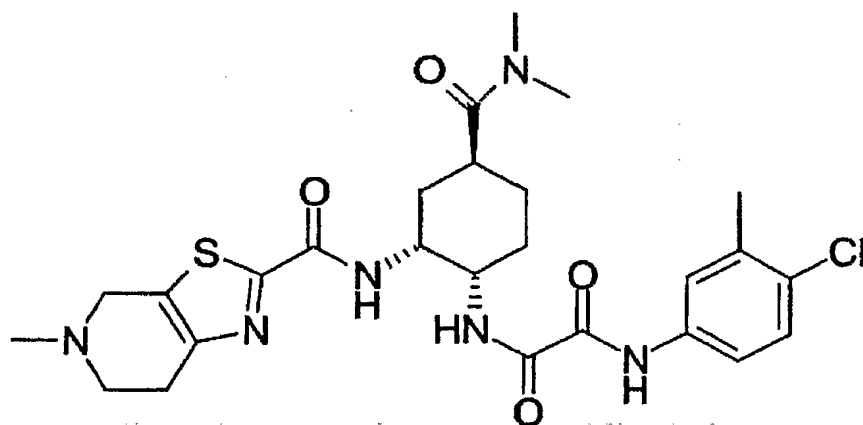


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 256 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (7H, m), 3.31 (2H, br. s), 3.40–3.70 (2H, br), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.70 (3H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.76 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 9.00–9.15 (1H, br), 10.19 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 561 ($M+H$) $^+$.

[実施例 197] N^1 -(4-クロロ-3-メチルフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



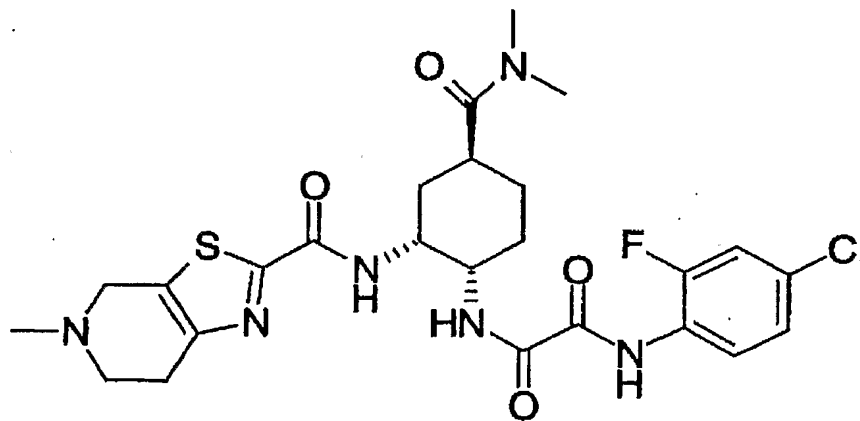
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 257 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68–1.80 (3H, m), 1.98–2.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.95 (6H, s), 3.17–3.19 (3H, m), 3.40–3.80 (1H, m), 3.93–4.02 (1H, m), 4.44–4.56 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.96 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 561 ($M+H$) $^+$.

[実施例198] N^1 -(4-クロロ-2-フルオロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



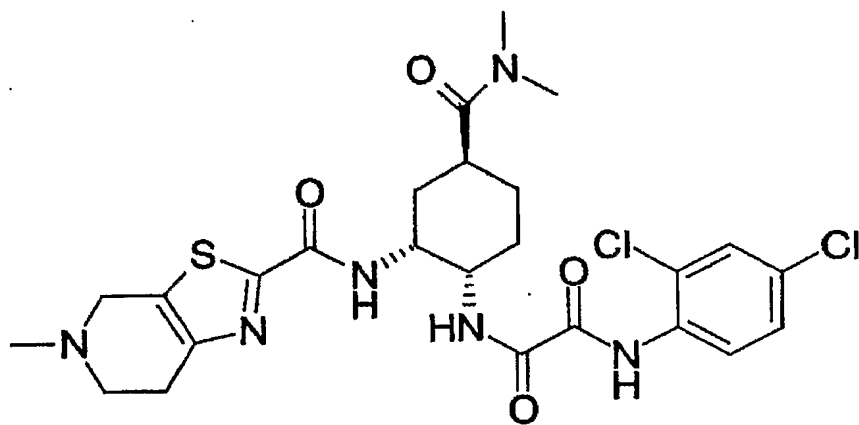
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例258で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.55 (1H, m), 1.58

−1. 80 (3H, m), 1. 95−2. 12 (2H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 80−3. 00 (1H, m), 2. 91 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 3. 10−3. 40 (2H, m), 3. 40−3. 80 (2H, m), 3. 95−4. 05 (1H, m), 4. 30−4. 80 (3H, m), 7. 29 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 52 (1H, dd, J=10. 3, 2. 0 Hz), 7. 61 (1H, t, J=8. 4 Hz), 8. 72 (1H, d, J=6. 8 Hz), 9. 00−9. 20 (1H, br), 10. 38 (1H, s), 11. 20−11. 45 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 565 (M+H)⁺.

[実施例199] N¹−(2, 4−ジクロロフェニル)−N²−((1S, 2R, 4S)−4−[(ジメチルアミノ)カルボニル]−2−{[(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



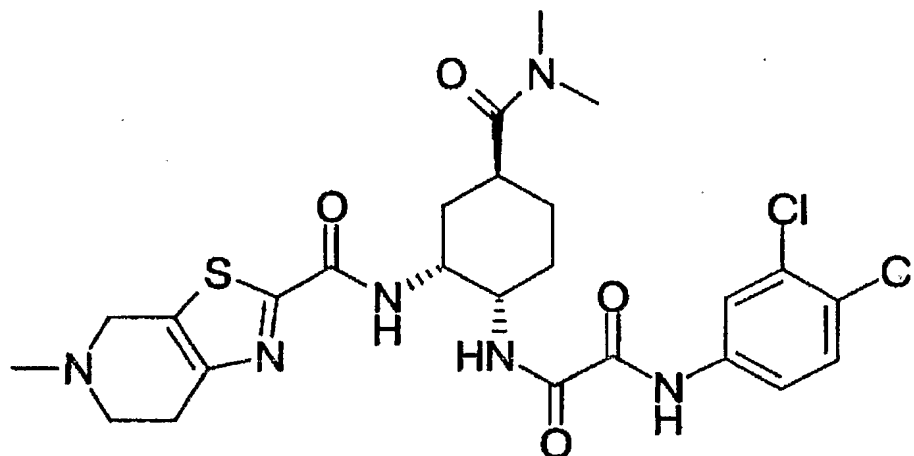
参考例270で得た化合物(300mg)をN, N−ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、2, 4−ジクロロアニリン(165mg)、1−(3−ジメチルアミノプロピル)−3−エチルカルボジイミド 塩酸塩(260mg)、1−ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(91mg)を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メ

チレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４：３）により精製し、標題化合物の遊離塩基を得た。これを塩化メチレンに溶かし、１規定塩酸エタノール溶液（１０８μ１）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（６０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : １．４５－１．７７（４Ｈ，ｍ），２．０３－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．７９（３Ｈ，ｓ），２．９２－２．９６（７Ｈ，ｍ），３．２５（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．４９（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．６９（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．９８－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．４３（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．６９（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），７．４８（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ），７．７５（１Ｈ，ｄ， $J=2.4\text{ Hz}$ ），７．８９（１Ｈ，ｄ， $J=8.5\text{ Hz}$ ），８．７５（１Ｈ，ｄ， $J=6.8\text{ Hz}$ ），９．２１（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），１０．２５（１Ｈ，ｓ），１１．５５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）。

$\text{MS (FAB)} m/z$: ５８１ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[実施例 ２００] N^1 －（３，４－ジクロロフェニル）－ N^2 －（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕－２－〔（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－*c*〕ピリジン－２－イル）カルボニル〕アミノ〕シクロヘキシル）エタンジアミド



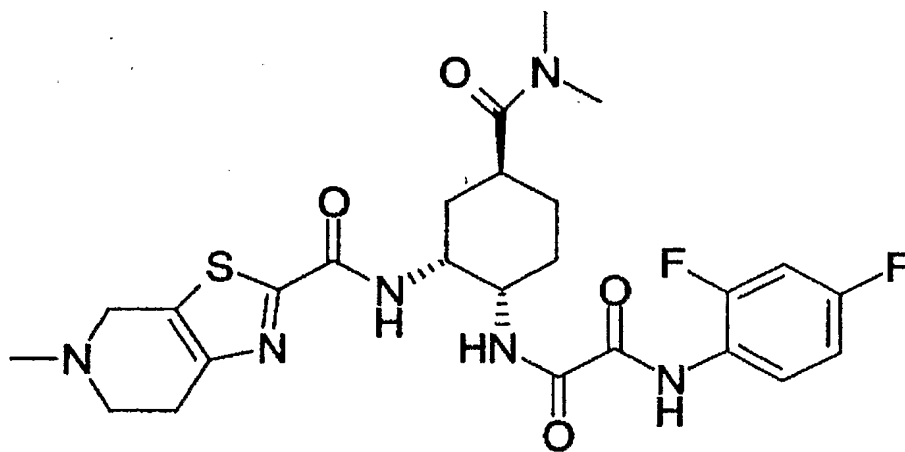
3, 4-ジクロロアニリン (1.62 g) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (1.67 ml)、クロロオキソ酢酸 メチルエステル (1.01 ml) を順次加え、室温で21時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、水 (25 ml)、水酸化リチウム1水和物 (629 mg) を順次加え、室温で12.5時間攪拌した。さらに水酸化リチウム1水和物 (629 mg) を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固した。残渣に水とジエチルエーテルを加えて分液した後、水層に塩酸を加え酸性とした。生じた固体を濾取することにより2-(3, 4-ジクロロアニリノ)-2-オキソ酢酸の粗生成物 (1.62 g) を無色固体として得た。この粗生成物 (191 mg) および参考例253で得た化合物 (250 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (110 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (157 mg) を加え、室温で67時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸 エチルエステルを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝95：5）で精製し、標題化合物（154mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77–1.88 (1H, m), 1.91–1.95 (1H, m), 2.05–2.10 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.77–2.99 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 4.08–4.13 (1H, m), 4.69–4.72 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.27 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 581 ($M+H$) $^+$.

[実施例201] N^1 -(2,4-ジフルオロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

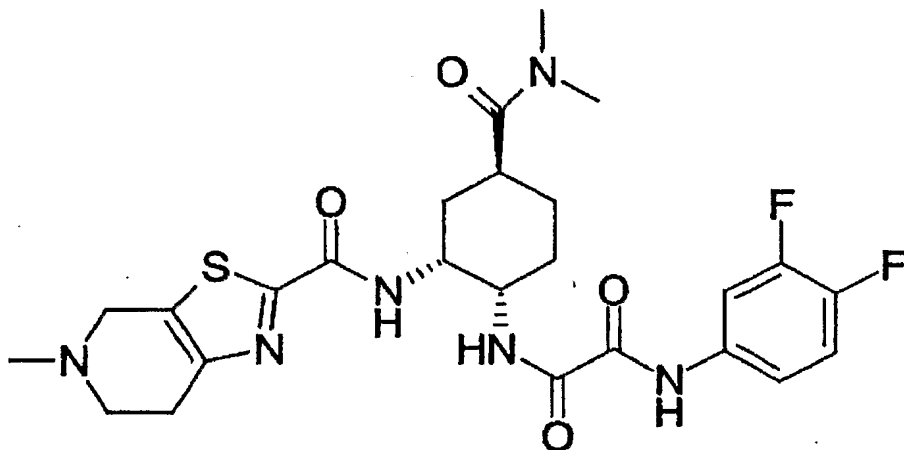


実施例191に記載された方法と同様にして、参考例259で得た化合物を加水分解した後、参考例253で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55–1.62 (1H, m), 1.67–1.

9.8 (2H, m), 2.01–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.77–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.65–3.78 (2H, m), 4.06–4.15 (1H, m), 4.66–4.73 (1H, m), 6.85–6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.22–8.29 (1H, m), 9.36 (1H, br).

[実施例 202] N^1 -(3,4-ジフルオロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

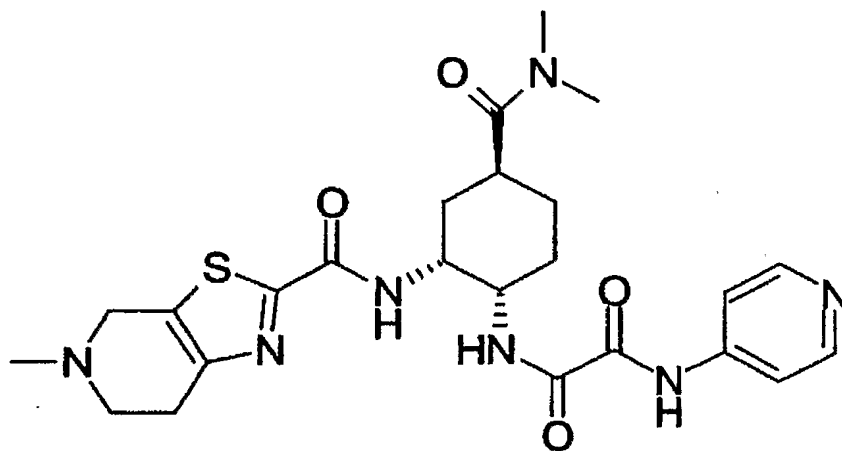


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 260 で得た化合物を加水分解した後、参考例 253 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56–1.73 (1H, m), 1.77–1.99 (2H, m), 2.00–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.64–3.79 (2H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.

6.8–4.75 (1H, m), 7.09–7.21 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J=12.0, 7.1, 2.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.22 (1H, br).

[実施例 203] N¹-((1S, 2R, 4S) -4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -N²-(ピリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

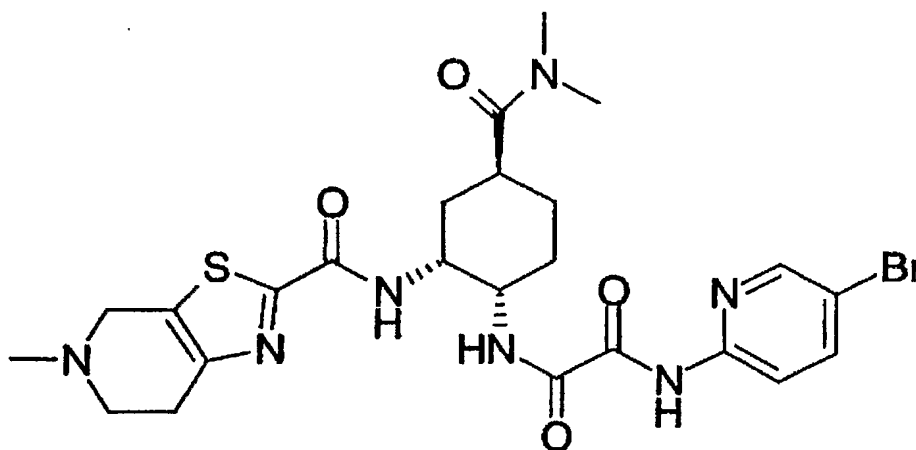


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 261 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40–2.10 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.927 (3H, s), 2.933 (3H, s), 3.05–4.20 (8H, m), 4.40–4.55 (1H, m), 8.27 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.71 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 9.10–9.30 (1H, br), 11.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 514 ($M+H$)⁺.

[実施例 204] N^1 -(5-ブロモピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



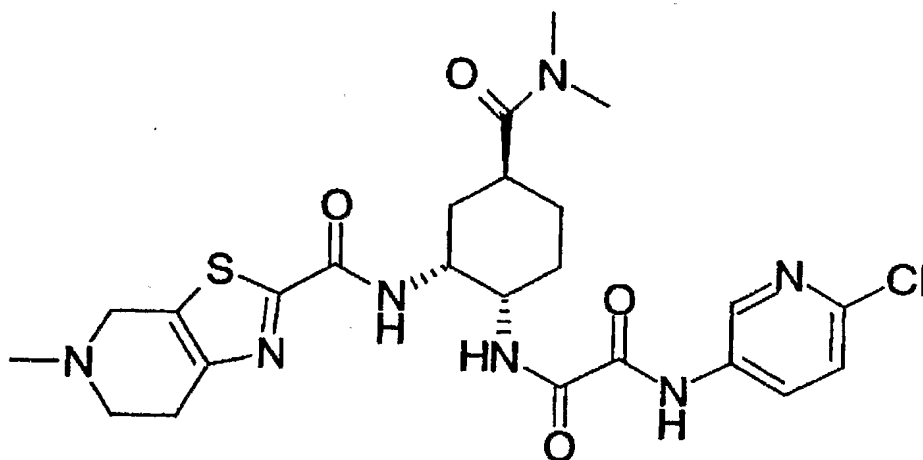
実施例 195 に記載された方法と同様にして、参考例 262 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.61–1.81 (3H, m), 1.98–2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.89–3.01 (4H, m), 3.18 (2H, br. s), 3.50 (2H, br. s), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.62 (3H, m), 7.97 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.18 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 10.25 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 592 ($M+H$)⁺.

[実施例 205] N^1 -(6-クロロピリジン-3-イル)- N^2 -((1S, 2

R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



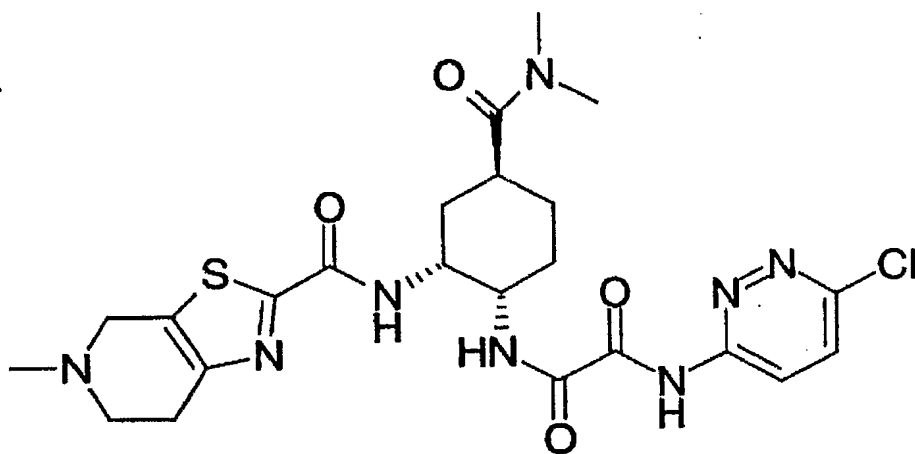
粗生成物である参考例 263 で得た化合物 (200 mg) をメタノール (10 ml) に溶かし、50℃に加熱し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて 5 分間攪拌した。ここに 1 規定塩酸水溶液を加えて pH を弱酸性に調節し、溶媒を減圧下で留去して、2-[(2-クロロピリジン-5-イル)アミノ]-2-オキシ酢酸を含む残渣を得た。この残渣と参考例 253 で得た化合物 (250 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を加え、さらに 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (328 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (46 mg) を加え、室温で 3 日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 47:3) により精製し、標題化合物の遊離塩基を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (862 μ l) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、酢酸 エチル エステル、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿

をろ取し、酢酸 エチル エステルで洗浄することで標題化合物 (229mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46–1.75 (4H, m), 1.99–2.09 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.95 (7H, m), 3.12–3.53 (3H, m), 3.70 (1H, br. s), 3.99–4.06 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.69, 4.73 (1H, each s), 7.53 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.23–8.25 (1H, m), 8.72–8.77 (1H, m), 8.85 (1H, s), 9.07, 9.16 (1H, each d, $J=8.1\text{Hz}$), 11.09 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 548 ($M+H$) $^+$.

[実施例206] N^1 -(6-クロロピリダジン-3-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

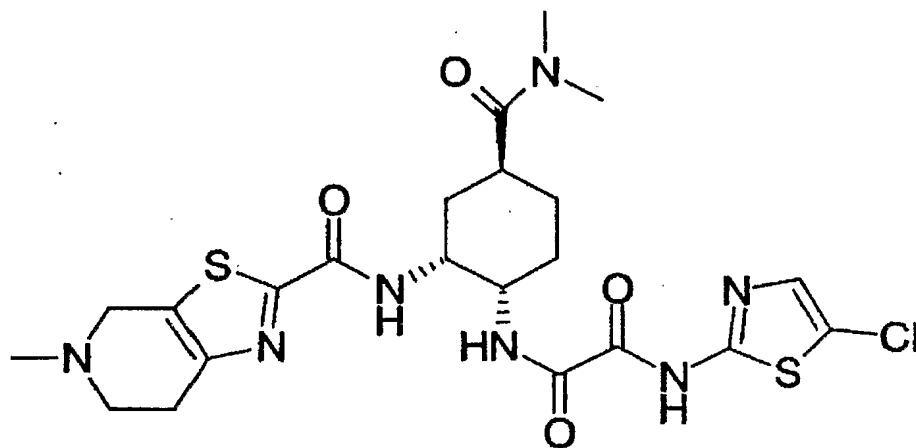


実施例191に記載された方法と同様にして、参考例264で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.57 (1H, m), 1.62–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, br. s), 2.94 (3H, s), 2.95–3.01 (1H, m), 3.14–3.23 (2H, m), 3.45–3.63 (2H, m), 3.96–4.08 (1H, m), 4.40–4.60 (3H, m), 7.97 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 11.06 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例207] N^1 –(5–クロロチアゾール–2–イル)– N^2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



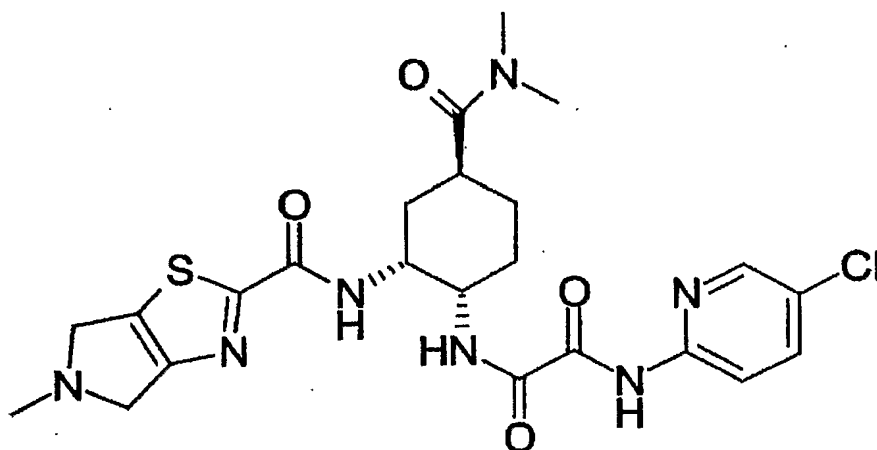
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例265で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–2.10 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.05–4.

2.3 (8H, m), 4.32–4.80 (2H, m), 7.59 (1H, s),
8.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.14 (1H, d, $J=7.6$ Hz)
).

MS (FAB) m/z : 554 ($M+H$)⁺.

[実施例 208] N¹–(5–クロロピリジン–2–イル)–N²–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチルー5, 6–ジヒドロ–4H–ピロロ[3, 4–d]チアゾール–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



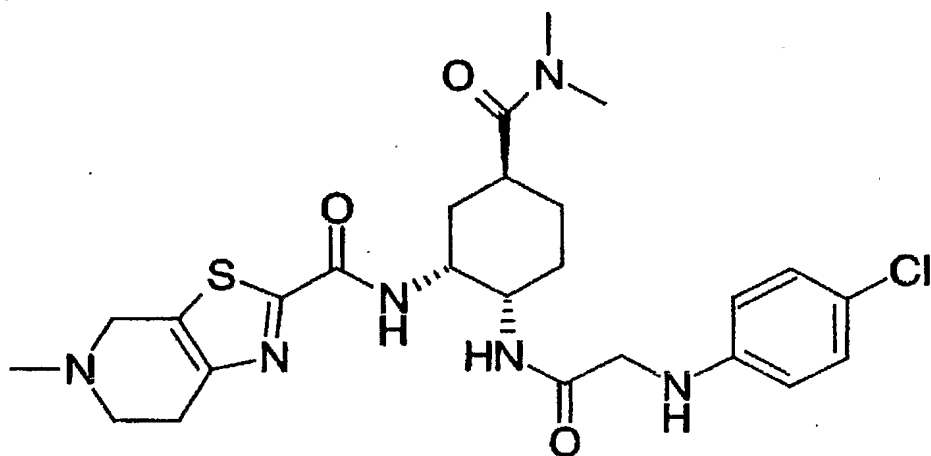
参考例 266 で得た化合物 (210 mg) と参考例 272 で得た化合物 (350 mg) を N, N–ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (205 mg)、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩 (290 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1) で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.46 ml) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し

、標題化合物（248mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.47–1.50 (1H, m), 1.69–1.76 (3H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.49–4.62 (6H, m), 7.98–8.03 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.10 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例209] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

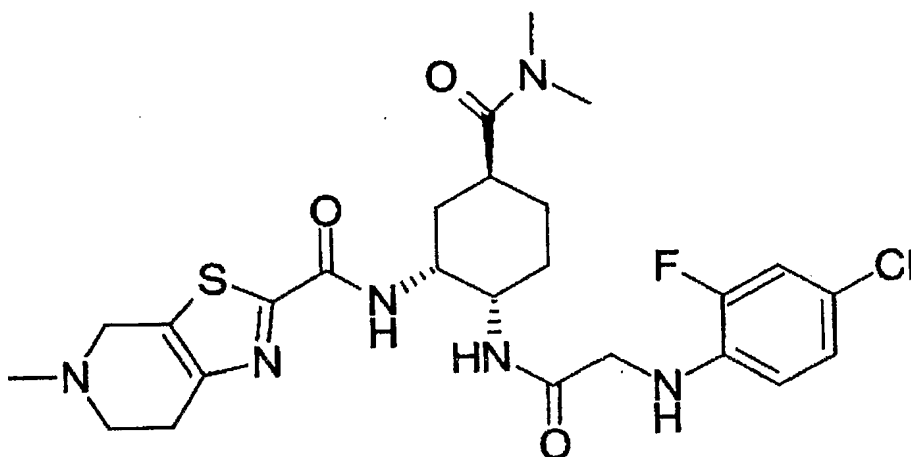


参考例267で得た化合物（2.3g）をエタノール（10ml）に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液（20ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液（20ml）を加えた後、水で希釈後、30分間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、2-(4-クロロアニリノ)酢酸（1.05g）を無色固体として得た。この固体および参考例253で得た化合物（0.25g）をN,N-ジメチルホルムアミド（10ml）に溶解し、1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール1水和物 (0.11 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.23 g) を加え、室温で4日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 97 : 3) で精製した。得られた淡黄色固体をエタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (0.15 g) を得た。

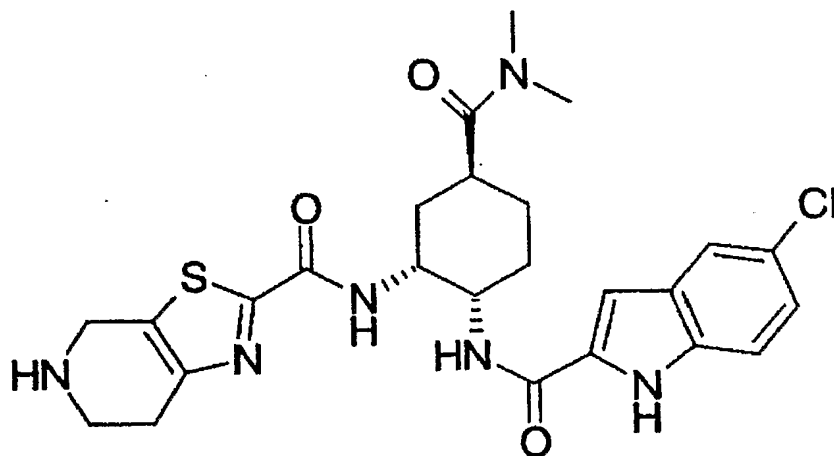
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35-1.41 (1H, m), 1.59-1.80 (3H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.42-3.60 (2H, m), 3.60-3.77 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.35-4.48 (2H, m), 4.68-4.80 (1H, m), 6.40 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.70-7.89 (1H, m), 8.35-8.42 (1H, m), 11.05-11.38 (1H, m).

[実施例210] N-{ (1R, 2S, 5S) -2- { [2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ) アセチル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 209 に記載された方法と同様にして、参考例 268 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.42 (1H, m), 1.55–1.78 (3H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.99–3.10 (1H, m), 3.10–3.22 (2H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.60–3.77 (2H, m), 3.85–4.00 (1H, m), 4.33–4.48 (2H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dt, $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=11.7, 1.2\text{ Hz}$), 7.78–7.92 (1H, m), 8.35–8.42 (1H, m), 11.18–11.50 (1H, m).

[実施例 211] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル]シクロヘキシル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

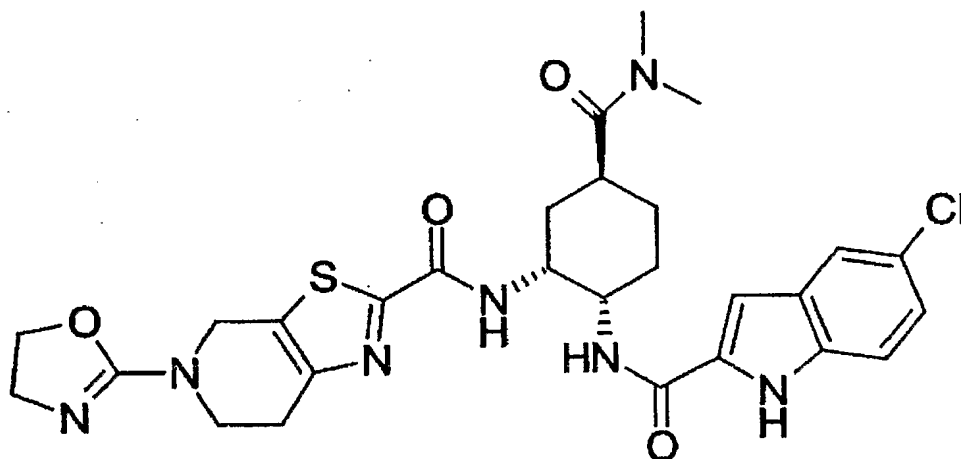


実施例 2 と同様の方法により参考例 4 3 2 で得た化合物と参考例 3 4 で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 45–1. 60 (1H, m), 1. 70–2. 15 (6H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 97 (3H, s), 2. 95–3. 15 (2H, m), 3. 35–3. 55 (2H, m), 4. 05–4. 20 (1H, m), 4. 46 (2H, s), 4. 50–4. 65 (1H, m), 7. 05 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, $J = 8. 8, 2. 2 \text{ Hz}$), 7. 41 (1H, d, $J = 8. 8 \text{ Hz}$), 7. 68 (1H, s), 8. 30–8. 45 (1H, br), 9. 30–9. 50 (1H, br), 11. 78 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 1 2] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5- (4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 2 1 1 で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレンに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えよく攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、トリエチルアミン (0.5 ml) およびブromoエチルイソシアネート (43 μ l) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残さをシリカゲルカ

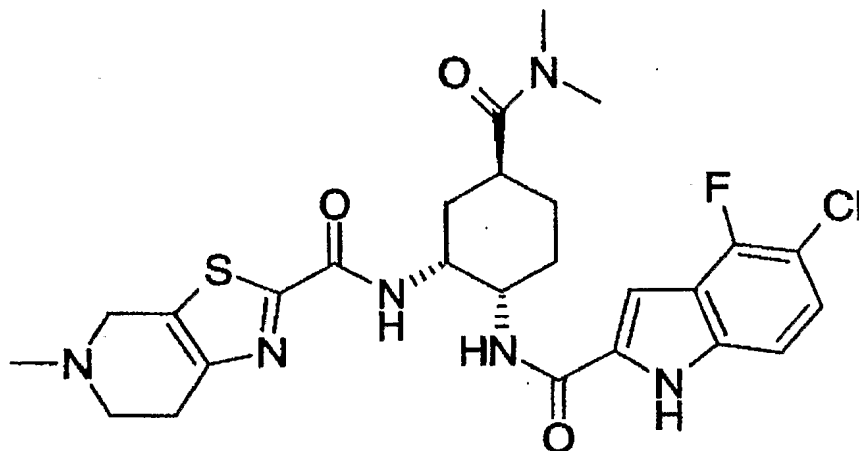
ラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=22:3) で精製し、標題化合物 (227 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–2.15 (4H, m), 2.15–2.40 (2H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.70–3.95 (4H, m), 4.10–4.30 (1H, m), 4.30–4.50 (2H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 4.74 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J=8.8$, 2.2 Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (1H, br. s), 7.62 (1H, s), 7.87 (1H, br. s), 9.48 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 598 ($M+H$) $^+$.

[実施例 2 1 3] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-クロロ-4-フ

ルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



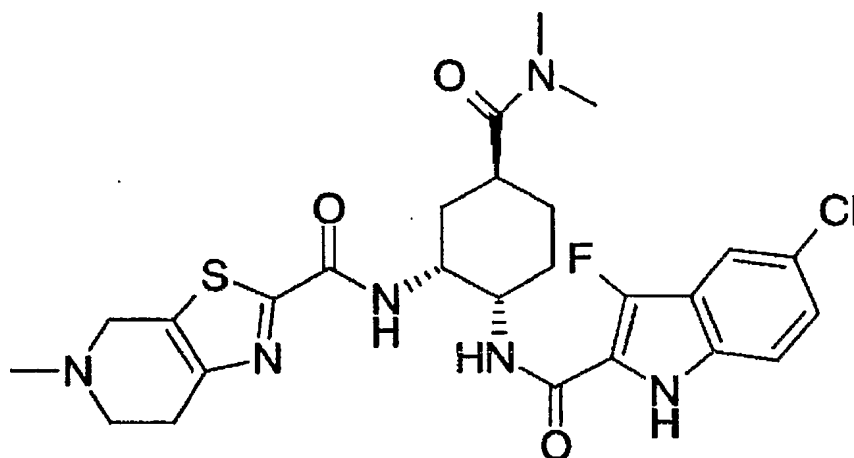
参考例 144 で得た化合物 (140 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例 274 で得た化合物 (100 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (140 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (110 mg) を加えて室温で 18 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステルに分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19) で精製し、(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (260 mg) を得た。

上記の粉末を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (1.2 ml) を加えた。反応液を室温で 3.5 時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去した。残さに塩化メチレン (10 ml) を加えて濃縮し、この操作を 3 回繰り返した。

した後、残さを減圧下に乾燥して粗製のN-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボキサミドを得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、参考例10で得た化合物(150mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(140mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(110mg)を加えて室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル-テトラヒドロフラン混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)で精製し、標題化合物の遊離塩基(270mg)を得た。これを塩化メチレン(10ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.72ml)を加えて室温で30分攪拌し、析出した結晶を濾取し、標題化合物(200mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24-1.98 (6H, m), 2.33-3.33 (6H, m), 2.81 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.12 (1H, br. s), 4.30-4.70 (1H, m), 4.60 (1H, br. s), 7.21 (1H, s), 7.27 (2H, br. s), 8.37 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 12.11 (1H, s). $\text{MS (FAB)} m/z$: 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例214] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

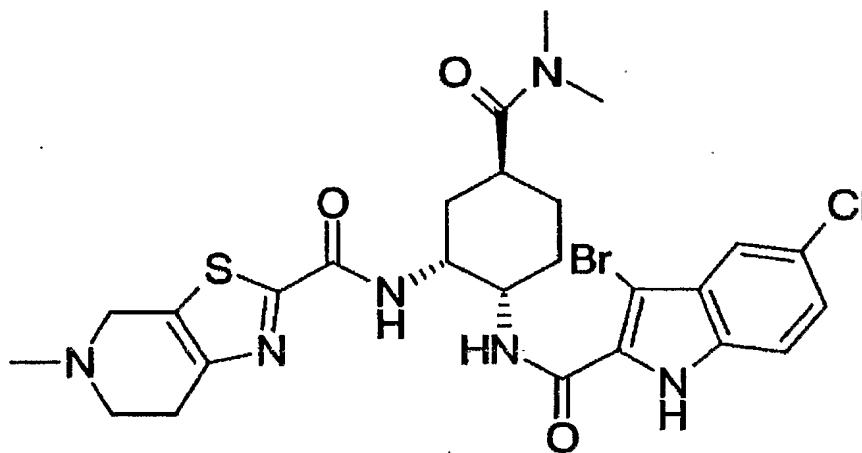


参考例 279 で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレン (60 ml) に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (1.3 ml) を加えた。反応液を室温で 5.5 時間攪拌後、さらに 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (0.65 ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さに塩化メチレン (10 ml) を加え再び濃縮する操作を 3 回繰り返した。残さを減圧下に乾燥して得られた粗生成物を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (160 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (150 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (120 mg) を加えて室温で 18 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 2 : 23 → 1 : 9) で 2 度精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.69 ml) を加えて室温で 30 分攪拌後、溶媒を留去した。残さをメタノールに溶解し、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて結晶化させ、これを濾取して標題化合物 (230 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50-1.56 (1H, m), 1.73

-1. 78 (3H, m), 1. 94-2. 02 (2H, m), 2. 33-3. 55 (6H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 98 (3H, s), 4. 17 (1H, br. s), 4. 30-4. 80 (1H, br), 4. 62 (1H, br. s), 7. 25 (1H, d, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8, 1. 7Hz), 7. 65 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 72 (1H, d, J=5. 9Hz), 8. 74 (1H, d, J=8. 0Hz), 10. 85-11. 35 (1H, br), 11. 71 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 561 (M+H)⁺.

[実施例215] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

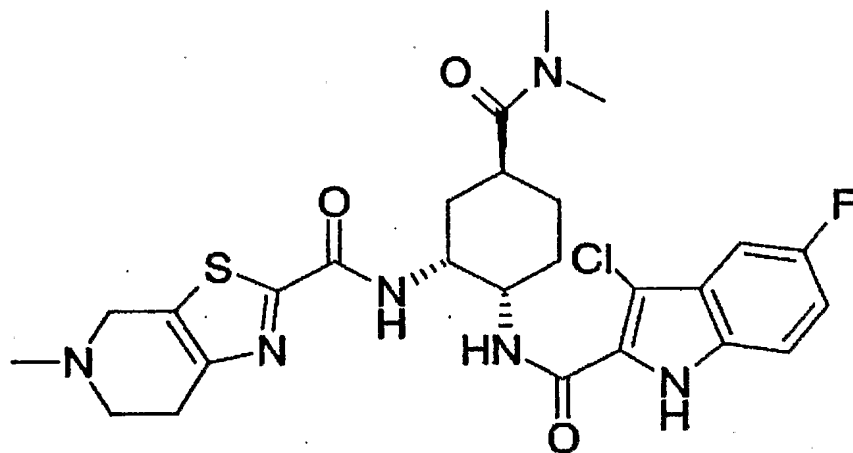


実施例214と同様の方法で、参考例282で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 51-2. 01 (6H, m), 2. 33-3. 29 (7H, m), 2. 81 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 3. 01 (3H, s), 4. 20 (1H, br. s), 4. 48 (1H, br), 4. 70-4. 73 (1H, m), 7. 29 (1H, dd, J=8. 9, 1. 8Hz

), 7.45–7.49 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 12.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 622 ($M+H$)⁺.

[実施例216] N-{(1R; 2S, 5S)-2-[[(3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

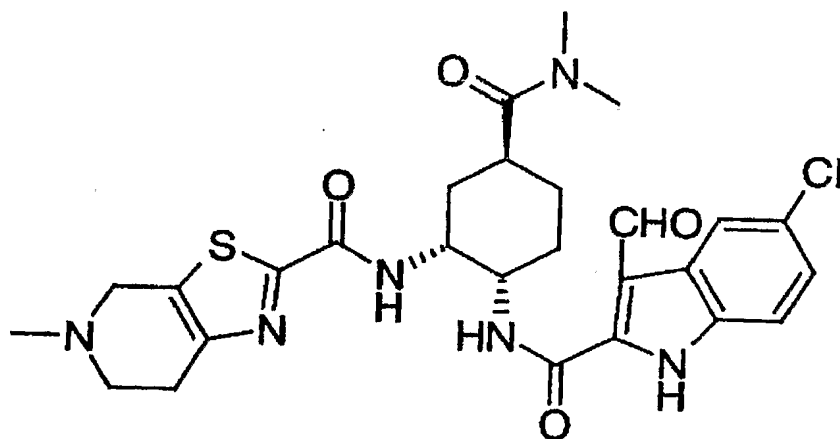


実施例5と同様の方法で、参考例253で得た化合物と参考例284で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.75–2.00 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10–3.21 (3H, m), 3.29–3.41 (4H, m), 4.11–4.21 (1H, m), 4.62–4.75 (1H, m), 7.14 (1H, dt, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 4.4$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 12.10 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 561 ($M+H$)⁺.

[実施例 217] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



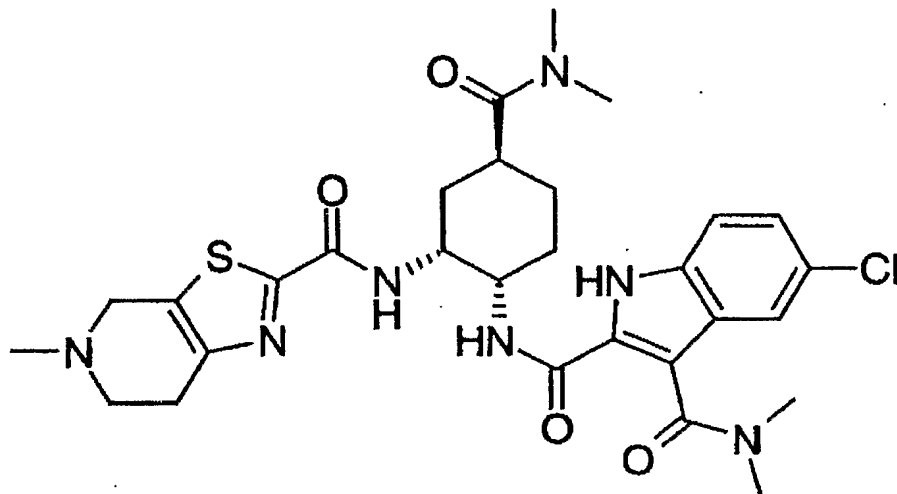
実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 286 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40-1.51 (1H, m), 1.75-1.89 (4H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.05-3.33 (3H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 4.11-4.21 (1H, m), 4.32-4.44 (1H, m), 4.62-4.75 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 8.65 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 9.92 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 10.15 (1H, t, $J=9.1\text{ Hz}$), 13.00 (1H, d, $J=6.4$).

MS (FAB) m/z : 571 ($M+H$) $^+$.

[実施例 218] 5-クロロ-N 2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド

ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) -N³, N³-ジメチルインドール-2, 3-ジカルボキサミド 塩酸塩

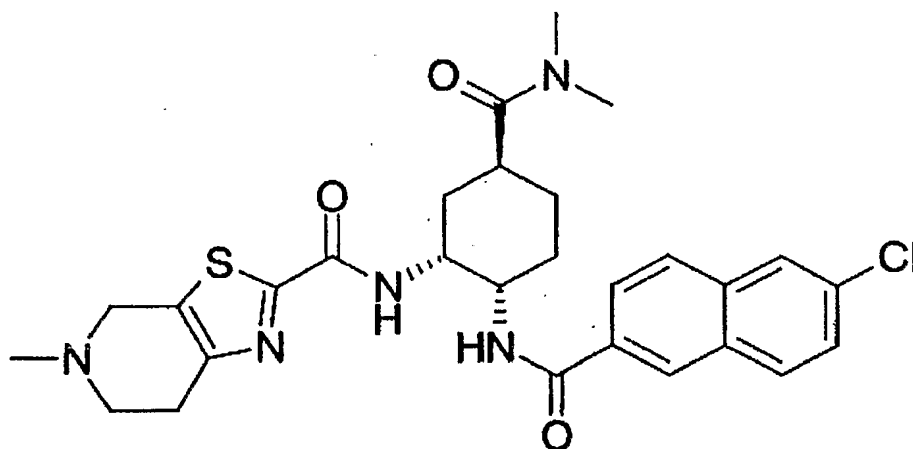


実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 5 3 で得た化合物と参考例 2 8 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40-1.51 (1H, m), 1.75-2.01 (5H, m), 2.78 (9H, s), 2.93 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.10-3.33 (3H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 4.32-4.44 (1H, m), 4.62-4.75 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 8.62 (1H, br), 9.08 (1H, br), 12.28 (1H, br).

MS (FAB) m/z: 614 (M+H)⁺.

[実施例 2 1 9] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル) アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



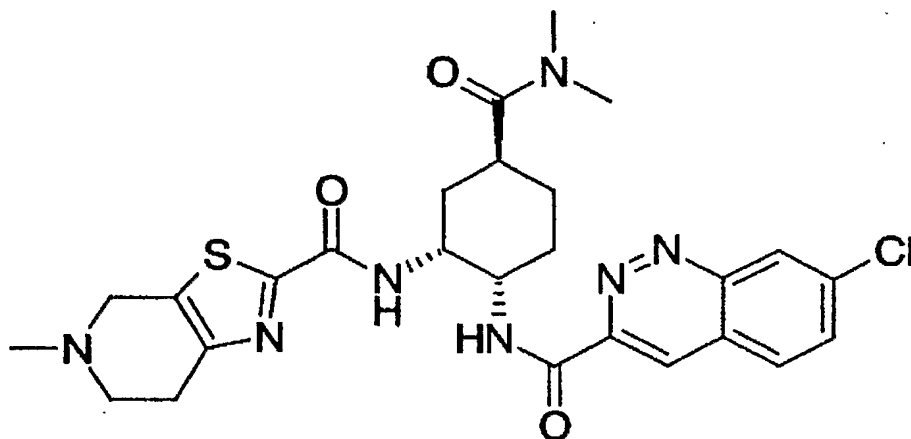
参考例 294 で得た化合物 (270 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール (10 ml) を加えて 9.0 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (110 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (70 mg) を加えて室温にて 23 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1) で 2 回精製し、得られた遊離塩基をメタノールに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.30 ml) を加えた。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸 エチル エステルで洗浄して標題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.00–3.22 (3H, m), 3.53 (2H, br), 4.10–4.20 (1H, m), 4.30–4.70 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

), 8.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 554 ($M+H$)⁺.

[実施例220] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

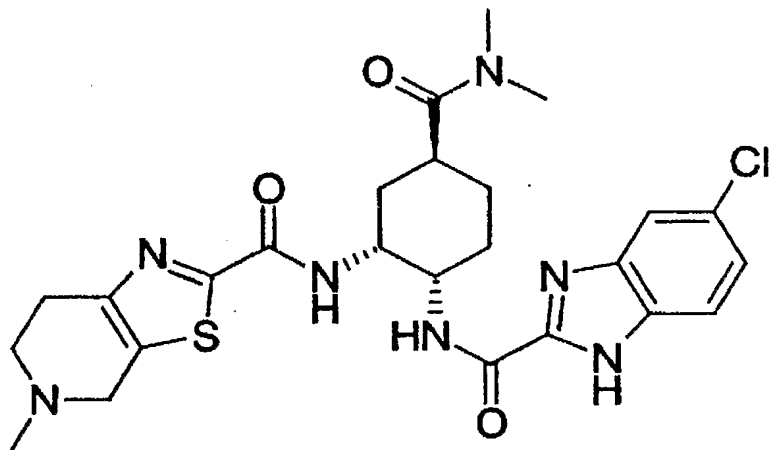


実施例219と同様の方法で、参考例299で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50–1.65 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.85–3.05 (8H, m), 3.15–3.25 (2H, m), 3.40–3.80 (1H, m), 4.25–4.80 (4H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.96 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.53 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 556 ($M+H$)⁺.

[実施例 221] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



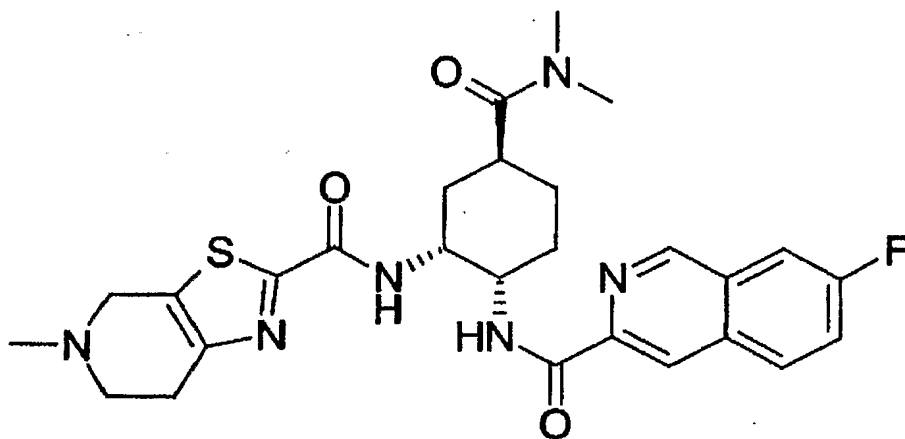
実施例 219 と同様の方法で、参考例 300 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.83 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.00–3.30 (3H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.10–4.75 (4H, m), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s), 8.75–8.87 (1H, m), 9.09 (1H, dd, $J=12.5, 8.8\text{ Hz}$), 11.20–11.40 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 222] N- ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 7-フ

ルオロイソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

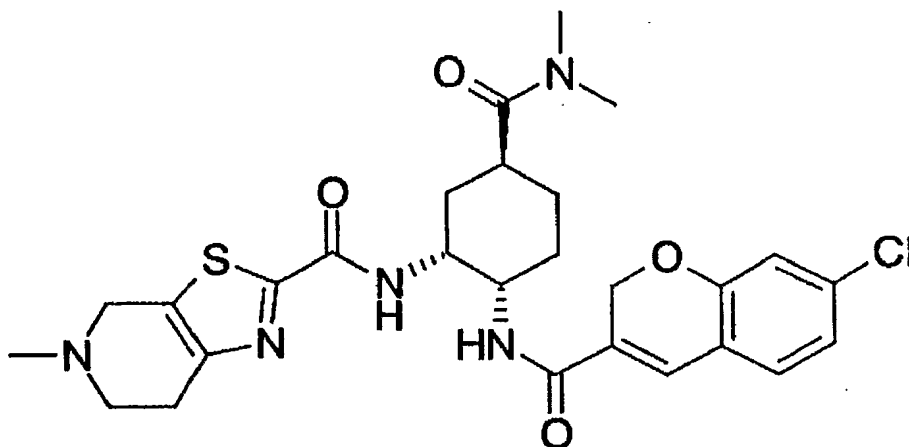


実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 304 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90–3.90 (5H, m), 2.93 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.10–4.75 (4H, m), 7.75–7.85 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.30–8.35 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.93 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 539 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 223] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[7-クロロ-2H-クロメン-3-イル]カルボニル}アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



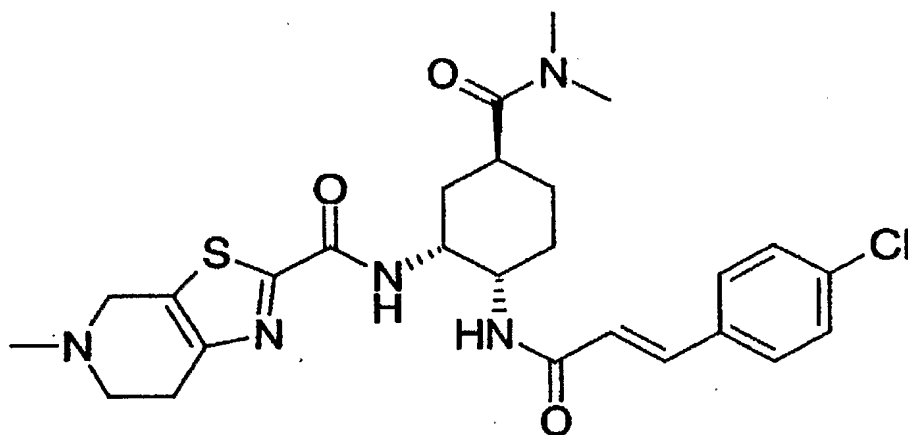
参考例 252 で得た化合物 (220 mg) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (180 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残さをN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、参考例 306 で得た化合物 (108 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (78 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (196 mg) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) により精製し、淡黄色泡状物質を得た。この泡状物質を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (363 μ l) を加えた。溶液を減圧下で濃縮した後、残さにジエチルエーテルを加え、析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (175 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40-1.52 (1H, m), 1.55-1.96 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.01-3.12 (1H, m), 3.13-3.28 (2H, m), 3.40-3.85 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.35-4.80 (3H, m), 4.84 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$),

4. 89 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 6. 92 (1H, s), 6. 98 (1H, dd, $J=8.1, 1.7$ Hz), 7. 08 (1H, s), 7. 17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 12 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8. 34 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

MS (FAB) m/z : 558 ($M+H$)⁺.

[実施例224] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



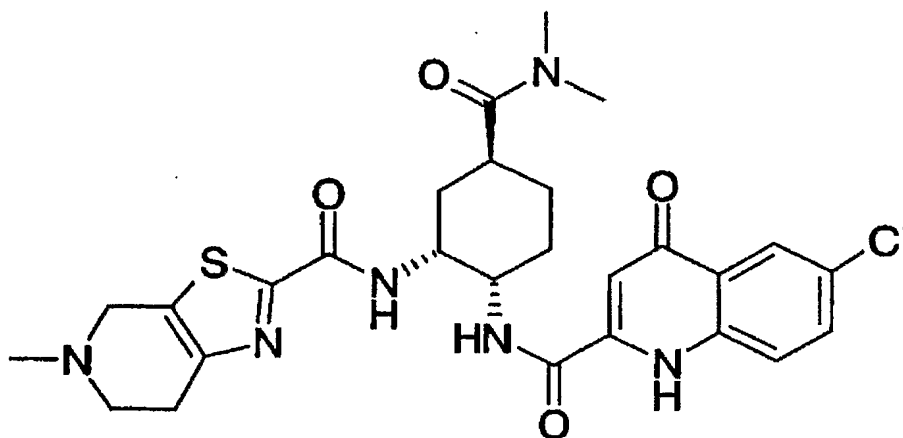
実施例219と同様の方法で、参考例307で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 35-1. 55 (1H, m), 1. 55-1. 90 (4H, m), 2. 79 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 99 (3H, s), 3. 05-3. 30 (3H, m), 3. 40-3. 55 (1H, m), 3. 60-3. 75 (1H, m), 3. 93-4. 03 (2H, m), 4. 35-4. 50 (1H, m), 4. 50-4. 60 (1H, m), 4. 60-4. 75 (1H, m), 6. 65 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7. 35 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7. 44 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.

5.5 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.34 (1H, br. s), 11.25–11.70 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 530 ($M+H$)⁺.

[実施例 225] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボキサミド 塩酸塩

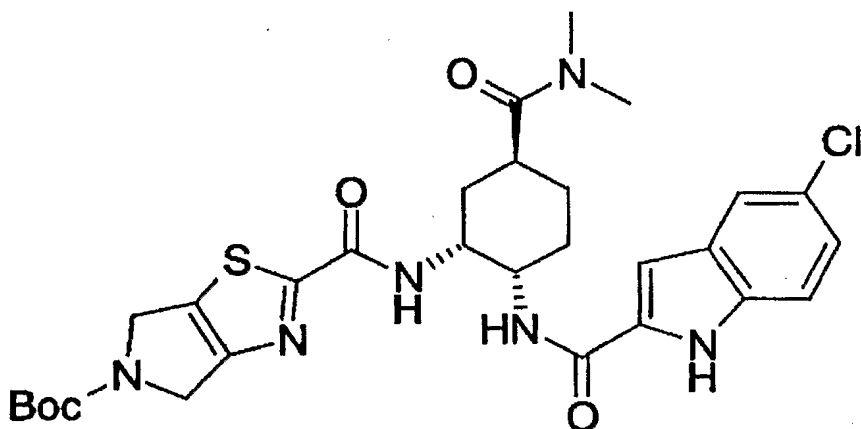


実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 309 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43–1.60 (1H, m), 1.65–2.10 (3H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.05–3.20 (2H, m), 3.20–3.80 (5H, m), 4.08–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.77 (1H, br. s), 7.73 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.54 (1H, br. s), 8.80–9.00 (1H, m), 11.18–11.42 (1H, br). MS (ESI)

m/z : 571 ($M+H$)⁺.

[実施例226] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル



1) 参考例310で得た化合物(1.46g)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液(10ml)を加えて1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去しエタノールを加えて濃縮し、残さにジイソプロピルエーテルを加えて固化して濾取し、N-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

2) これを室温でN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、参考例406で得た化合物(1.31g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(640mg)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.36g)を加え、3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)を用いて精製

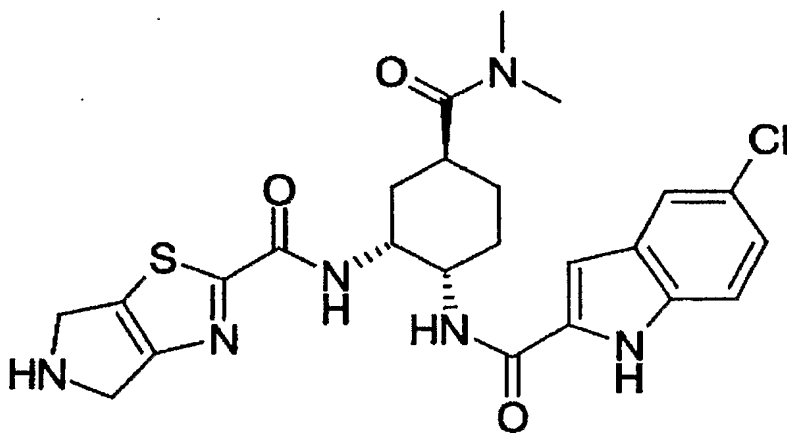
し、標題化合物 (1.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 1.70–2.40 (6H, m), 2.80–3.20 (7H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 4.55–4.80 (5H, m), 6.83 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.40–7.50 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.72–7.80 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 615 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 227] 5-クロロ-N-{(1S, 2R, 4S)-2-[[(5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}インドール-2-カルボキサミド 塩

酸塩



実施例 226 で得た化合物 (1.22 g) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 9) で精製し、標題化合物の

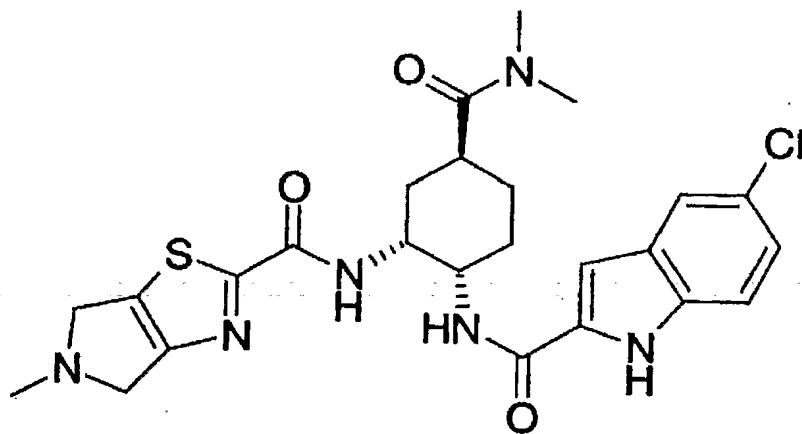
遊離塩基 (636 mg) を無色ガラス状固体として得た。この遊離塩基 (200 mg) を1規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) に溶解し、濃縮後酢酸 エチル

エステルを加えて固化し、得られた無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (195 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.58 (3H, br. s), 7.05 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.45–10.65 (2H, br), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例228] 5-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

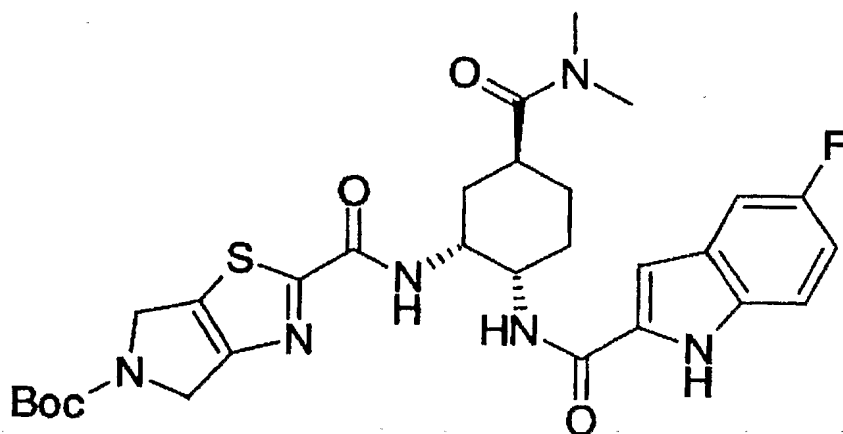


実施例 18 と同様の方法で、実施例 227 で得た化合物とホルマリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.06 (1H, m), 3.06 (3H, s), 4.05–4.20 (1H, m), 4.30–5.00 (5H, br. s), 7.04 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.78 (1H, br. s), 12.14 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 229] 2- { [((1R, 2S, 5S) -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ] カルボニル } -4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル

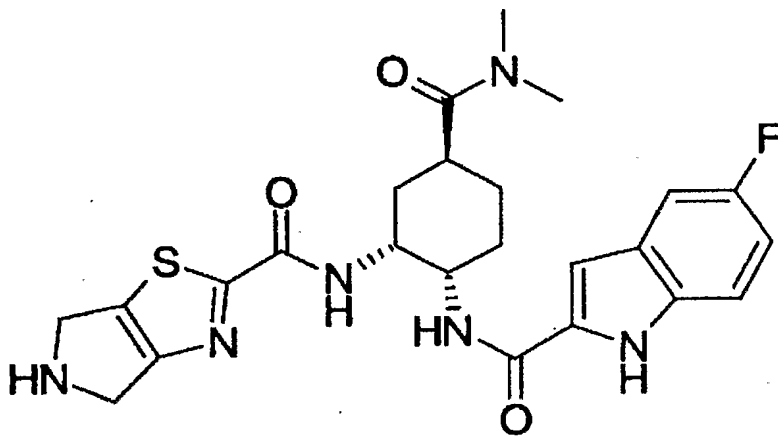


実施例 226 と同様の方法により、参考例 311 で得た化合物と参考例 406 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 1.60–2.40 (6H, m), 2.80–3.20 (7H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 4.55–4.80 (5H, m), 6.84–6.87 (1H, m), 7.01 (1H, dt, $J=2.4, 9.1\text{ Hz}$), 7.25–7.30 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J=9.1, 4.3\text{ Hz}$), 7.42–7.49 (1H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 9.37–9.45 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 599 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例230] N-{(1S, 2R, 4S)-2-[[(5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



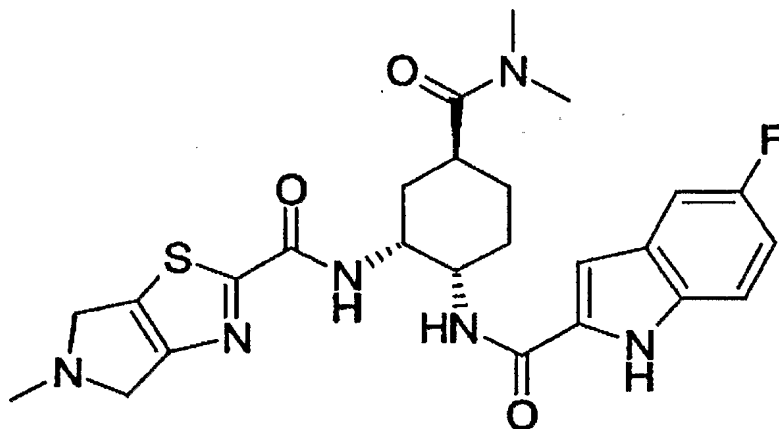
実施例227と同様の方法で、実施例229で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (2H, m), 4.58 (3H, br. s), 6.97–7.10 (2H, m), 7.35–7.47 (2H, m), 8.

3.4 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=8.1$ Hz),
10.53 (2H, br. s), 11.68 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 499 ($M+H$)⁺.

[実施例 231] N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



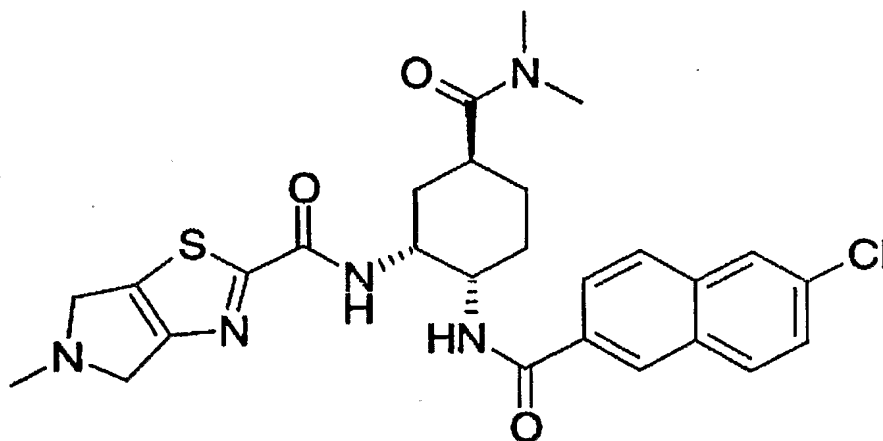
実施例 18 と同様の方法で、実施例 230 で得た化合物とホルマリンから標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.45-1.60 (1H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.90-3.20 (7H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.30-5.00 (5H, br. s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 11.67 (1H, br. s), 12.37 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 513 ($M+H$)⁺.

[実施例 232] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(6-クロロ-2-ナフ

トイル) アミノ] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -
 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ [3, 4 - d] チアゾール - 2 -
 カルボキサミド 塩酸塩



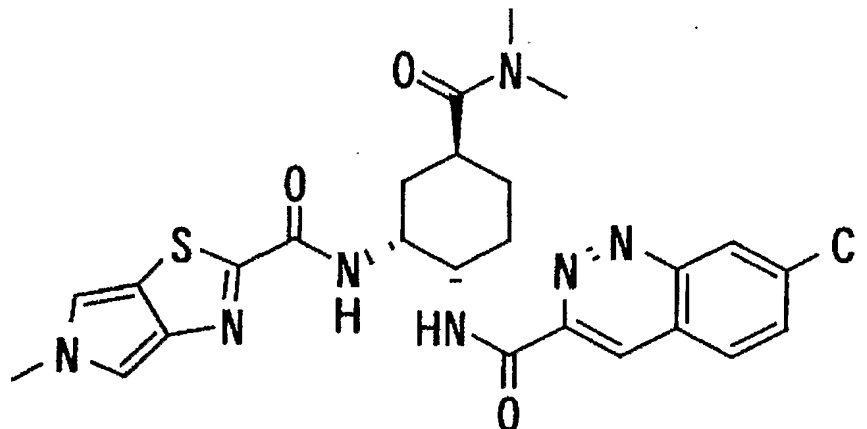
実施例 226 と同様の方法により、参考例 294 で得た化合物と参考例 293 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48–1.56 (1H, m), 1.71–1.84 (3H, m), 1.95–2.04 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.06–3.15 (2H, m), 4.13–4.14 (1H, m), 4.52–4.63 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 233] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ [3, 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル

) シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩および7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド



参考例299で得た化合物(330mg)のジオキサン(3.0ml)-塩化メチレン(3.0ml)混合懸濁液に、4規定塩酸ジオキサン溶液(3.0ml)を加え室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた白色粉末をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解し、参考例293で得た化合物(172mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(130mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(192mg)を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製した。得られた高極性の主生成物のエタノール(4.0ml)に溶液に、1規定塩酸エタノール溶液(0.35ml)を加え、溶媒を減圧下で留去した。残さにエタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-

{ [(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (184mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.65 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 2.03–2.12 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.90–3.05 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.28–4.37 (1H, m), 4.40–4.95 (5H, br), 8.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.97 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 9.43–9.57 (1H, br), 11.75–11.95 (0.5H, br), 12.35–12.55 (0.5H, br).

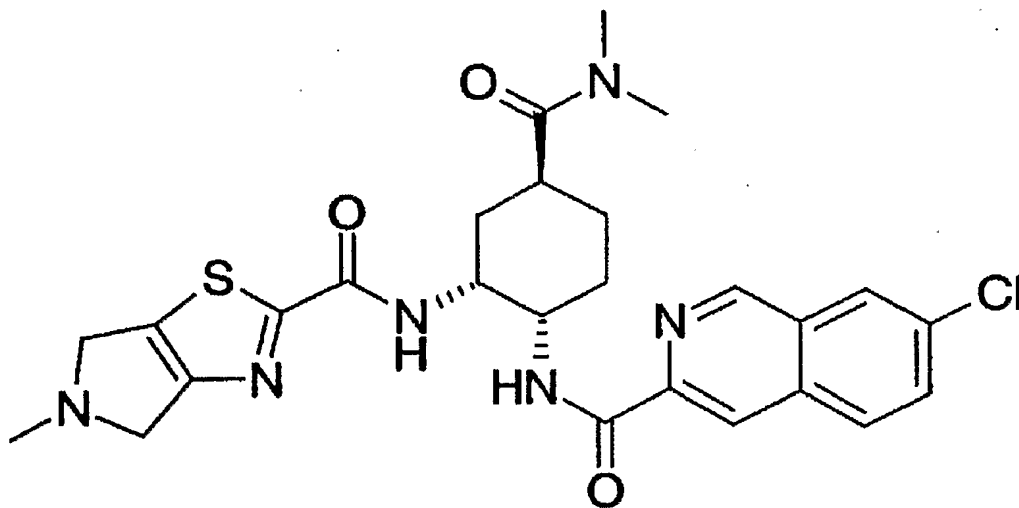
MS (FAB) m/z : 542 ($M+H$)⁺.

また、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製において低極性の副生成物として、7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド (98mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.25 (6H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.43–4.54 (1H, m), 4.86–4.95 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 540 ($M+H$)⁺.

〔実施例 234〕 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



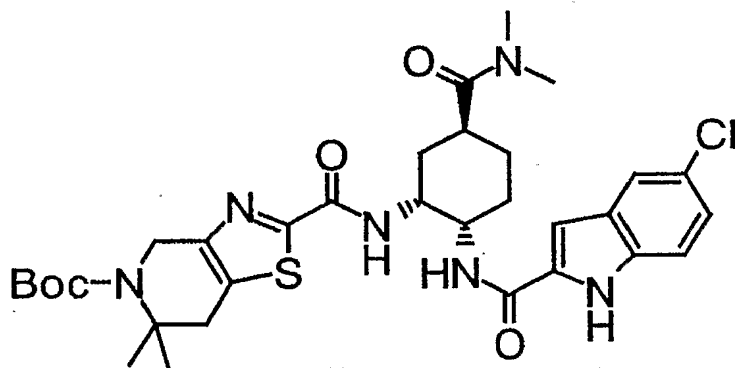
参考例 146 で得た化合物 (500 mg) を塩酸エタノール溶液 (5 ml) に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 293 で得た化合物 (299 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (71 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (403 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した後、水層から塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 93:7) により精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (961 μ l) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、ジエチルエーテルを

滴下し、生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（260 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.47–1.56 (1H, m), 1.71–1.75 (3H, m), 1.95–1.99 (1H, m), 2.12–2.15 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (1H, br. s), 3.05 (3H, s), 4.19–4.22 (1H, m), 4.44–4.52 (3H, m), 4.74–4.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.90–8.92 (2H, m), 9.30 (1H, s), 12.65–12.75 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例235] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル]-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル



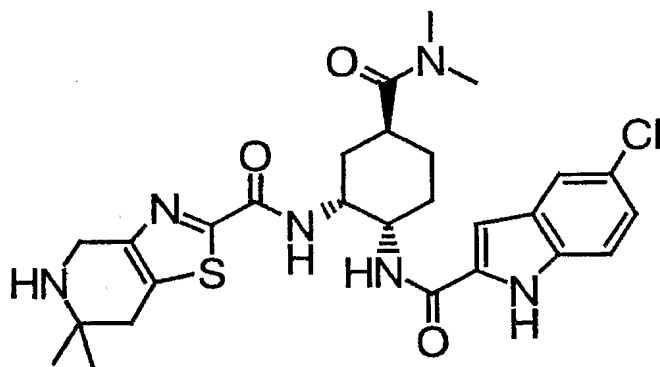
アルゴン雰囲気下、参考例316で得た化合物（95.4 mg）をジエチルエーテル（1 ml）に溶解し、 -78°C でtert-ブチルリチウム（1.60規

定ペンタン溶液、244 μ l) を滴下した。−78℃で1時間攪拌した後、炭酸ガスを10分間吹き込んだ。室温まで昇温し、反応液を減圧下で濃縮した後、残さをN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、参考例432で得た化合物(178mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(48.0mg)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(136mg)を順次加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：塩化メチレン=1：19)で精製し、標題化合物(140mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.70–2.10 (4H, m), 2.15–2.45 (2H, m), 2.80–3.20 (9H, m), 4.10–4.25 (1H, br), 4.60–4.75 (3H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.61–7.63 (1H, m), 7.89 (1H, br. s), 9.27 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 657 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

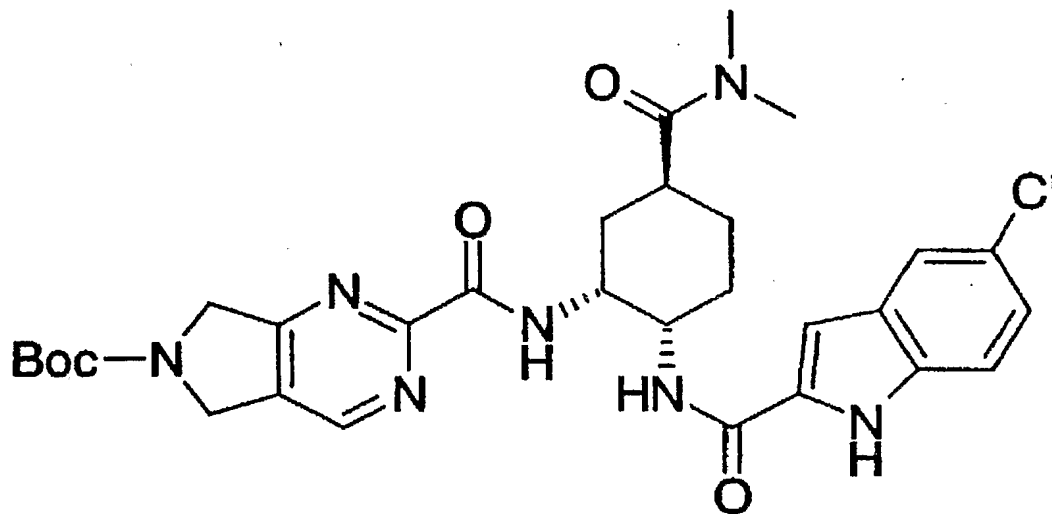
[実施例236] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 2 7 と同様の方法により、実施例 2 3 5 で得た化合物から標題化合物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 4 0 (6 H, s), 1. 4 5 – 1. 6 0 (1 H, m), 1. 7 0 – 2. 0 5 (5 H, m), 2. 8 1 (3 H, s), 2. 9 5 – 3. 1 5 (6 H, m), 4. 0 5 – 4. 2 0 (1 H, br), 4. 2 5 – 4. 4 5 (2 H, m), 4. 5 5 – 4. 6 5 (1 H, m), 7. 0 6 (1 H, d, J = 1. 7 Hz), 7. 1 7 (1 H, dd, J = 8. 8, 2. 0 Hz), 7. 4 2 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 6 8 (1 H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 3 4 – 8. 3 9 (2 H, m), 9. 7 7 (1 H, br. s), 9. 8 4 (1 H, br. s), 11. 7 9 (1 H, br. s).

MS (ESI) m/z : 557 (M+H)⁺.

[実施例 2 3 7] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{(ジメチルアミノ)カルボニル}シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



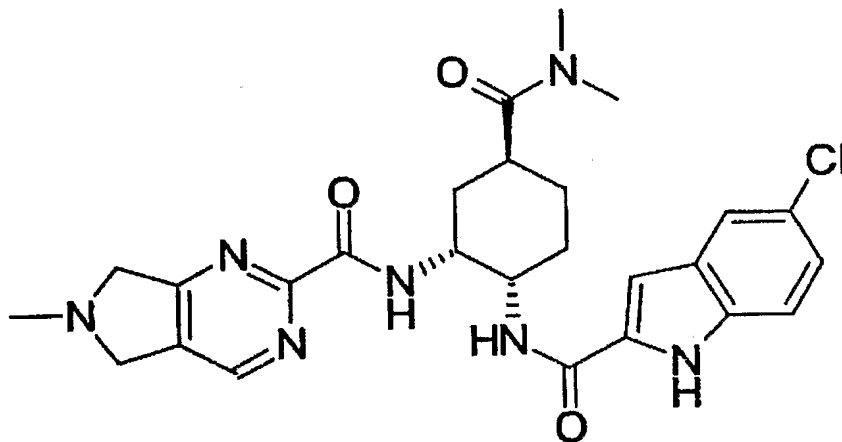
参考例 50 で得た化合物 (1.27 g) をテトラヒドロフラン (48 ml) に溶解し、水酸化リチウム (117 mg)、水 (6.0 ml) を加え室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固し、粗製のカルボン酸 リチウム塩 (1.24 g) を得た後、実施例 226 の 2) と同様の方法で、参考例 432 で得た化合物とを縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–1.70 (1H, m), 1.54 (9H, s), 1.80–2.10 (3H, m), 2.25–2.50 (2H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 4.80–4.90 (4H, m), 6.97 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.60–7.65 (1H, m), 8.15–8.25 (1H, m), 8.40–8.45 (1H, m), 8.75–8.85 (1H, m), 9.40–9.45 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 611 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 238] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]}

シクロヘキシル} - 6 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d
] ピリミジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



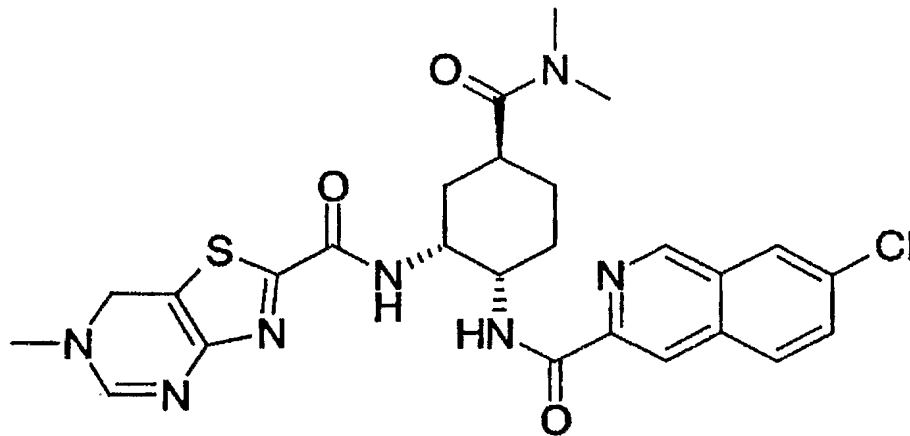
実施例 237 で得た化合物 (367 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固して得た粗生成物とホルマリンから、実施例 18 に記載された方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.65–2.10 (5H, m), 2.81 (3H, s), 2.90–3.00 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.10–4.20 (1H, m), 4.55–4.65 (1H, m), 4.65–4.90 (4H, br), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.35–8.45 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s), 11.80 (1H, s), 11.90–12.20 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 524 ($M+H$) $^+$.

[実施例 239] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4,

5-d] ピリミジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

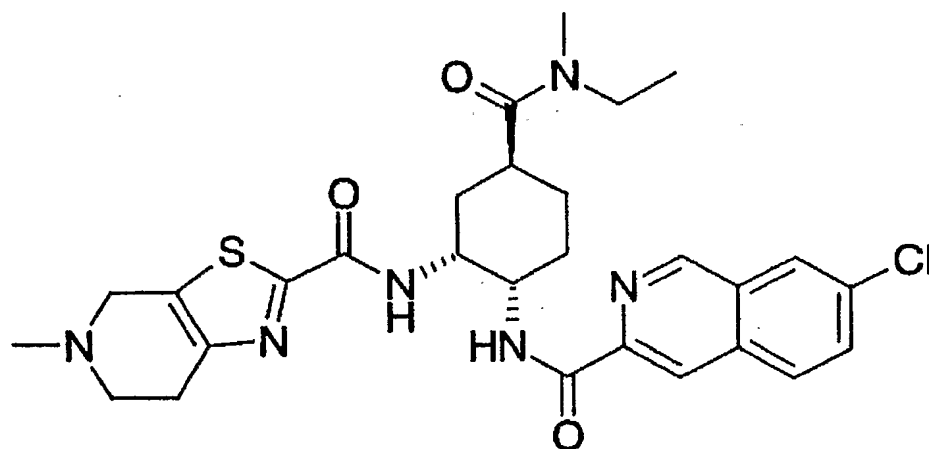


実施例 49 と同様の方法で、参考例 146 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 322 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.15 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.90–3.05 (1H, m), 3.26 (3H, s), 4.20–4.55 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.32 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 554 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 240] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

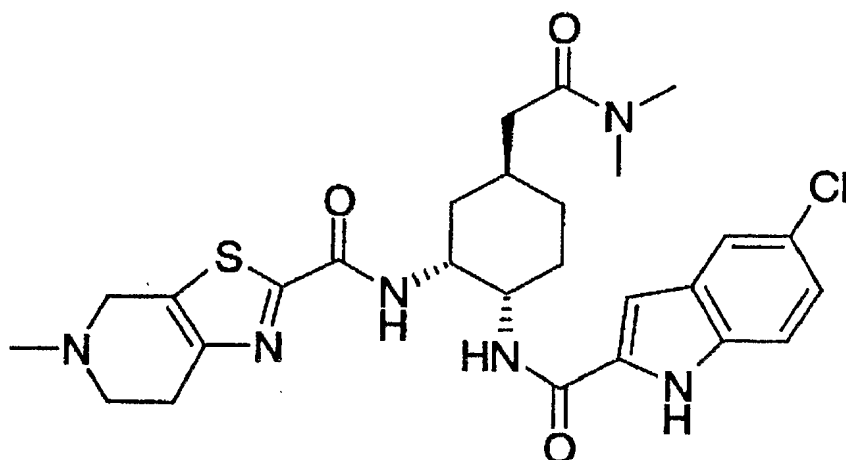


実施例 2 と同様の方法により、参考例 3 2 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98, 1.04 (3H, each t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.52–1.60 (1H, m), 1.74–1.77 (3H, m), 1.96–2.05 (1H, m), 2.15–2.18 (1H, m), 2.77–2.93 (8H, m), 3.17–3.32 (3H, m), 3.49 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.41–4.45 (1H, m), 4.51 (1H, br. s), 4.69–4.72 (1H, m), 7.89 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.91–8.98 (2H, m), 9.32 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 11.39, 11.53 (1H, each m).

MS (FAB) m/z : 569 ($M+H$) $^+$.

[実施例 2 4 1] N- { (1R * , 2S * , 5S *) - 2 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [2- (ジメチルアミノ) - 2-オキソエチル] シクロヘキシル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

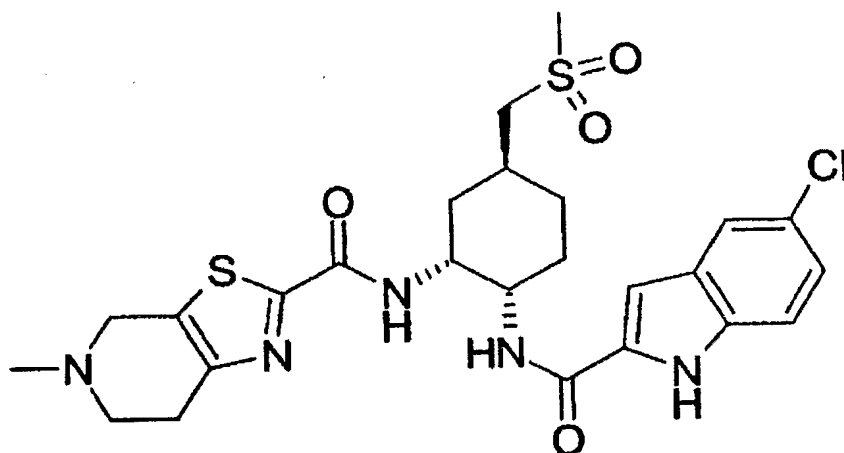


実施例 2 と同様の方法により、参考例 336 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13–1.22 (1H, m), 1.40–1.46 (1H, m), 1.68–1.99 (5H, m), 2.18–2.29 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.22 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.70 (1H, br. s), 4.09–4.16 (1H, m), 4.42–4.46 (2H, m), 4.67 (1H, br. s), 7.03 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.35–11.58 (1H, m), 11.76 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

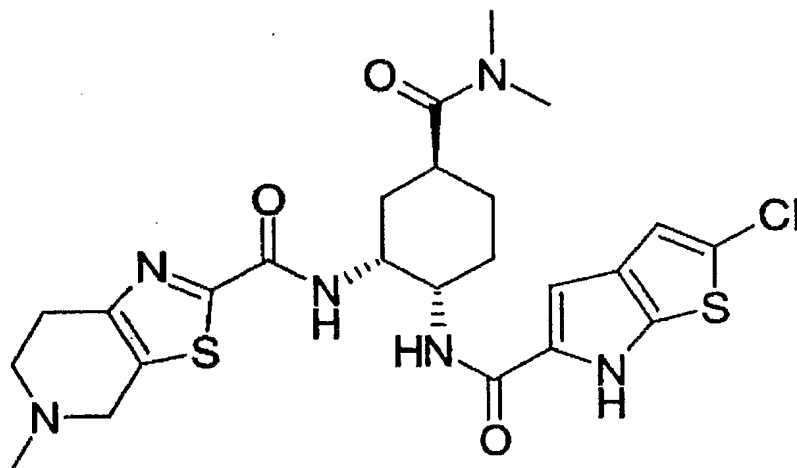
[実施例 242] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(メチルスルホニル) メチル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 219 と同様の方法で参考例 340 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.40 (1H, m), 1.55–1.62 (1H, m), 1.70–1.76 (1H, m), 1.88–1.94 (1H, m), 2.03–2.07 (1H, m), 2.13–2.17 (1H, m), 2.30–2.33 (1H, m), 2.43–3.48 (10H, m), 3.60–3.73 (2H, m), 4.11–4.16 (1H, m), 4.40–4.42 (2H, m), 4.68–4.73 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.78 (1H, br. s).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

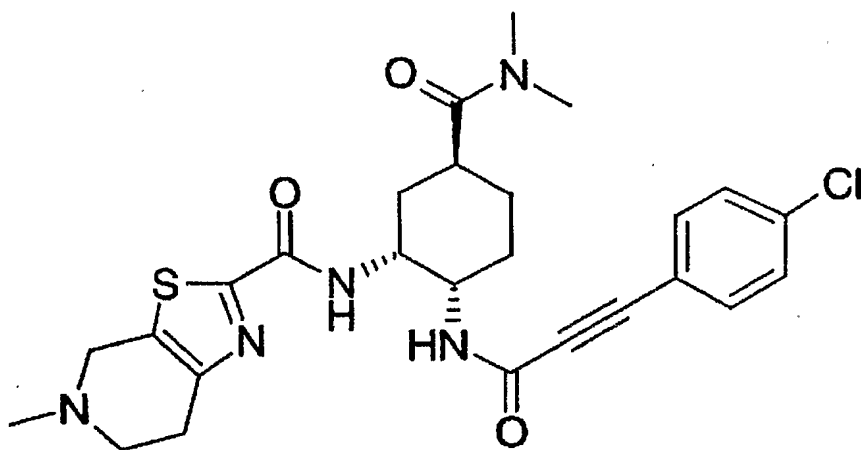
[実施例 243] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 5 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 5 6–1. 6 6 (1H, m), 1. 7 6–1. 9 3 (2H, m), 2. 0 2–2. 0 6 (1H, m), 2. 1 9–2. 2 6 (1H, m), 2. 3 0–2. 3 4 (1H, m), 2. 5 2 (3H, s), 2. 7 9–2. 8 8 (3H, m), 2. 9 1–2. 9 4 (2H, m), 2. 9 6 (3H, s), 3. 0 9 (3H, s), 3. 6 9–3. 7 7 (2H, m), 4. 1 3–4. 1 9 (1H, m), 4. 5 8–4. 6 1 (1H, m), 6. 7 2 (1H, s), 6. 8 4 (1H, s), 7. 5 0 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 6 0 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 10. 5 4 (1H, br). MS (ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 4 4] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロピノイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

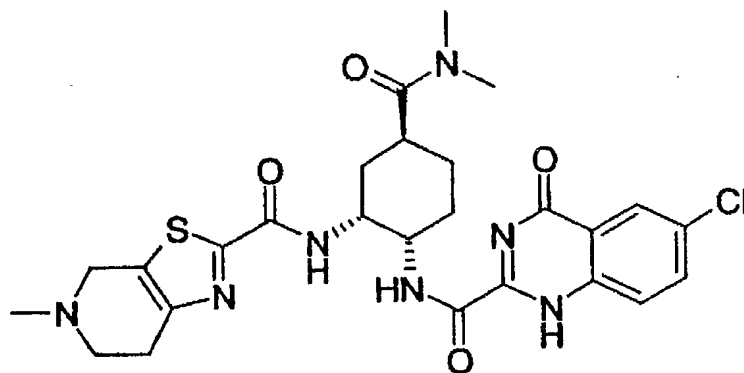


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 7 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 8 – 1. 5 0 (1H, m) , 1. 5 8 – 1. 9 2 (4H, m) , 2. 7 8 (3H, s) , 2. 9 0 (3H, s) , 2. 9 7 (3H, s) , 3. 0 1 – 3. 2 4 (3H, m) , 3. 2 6 – 3. 8 0 (2H, m) , 3. 9 0 – 3. 9 8 (1H, m) , 4. 3 0 – 4. 7 8 (3H, m) , 7. 5 1 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) , 7. 5 7 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) , 8. 3 4 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) , 8. 8 3 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$) .

MS (FAB) m/z : 5 2 8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 4 5] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボキサミド 塩酸塩

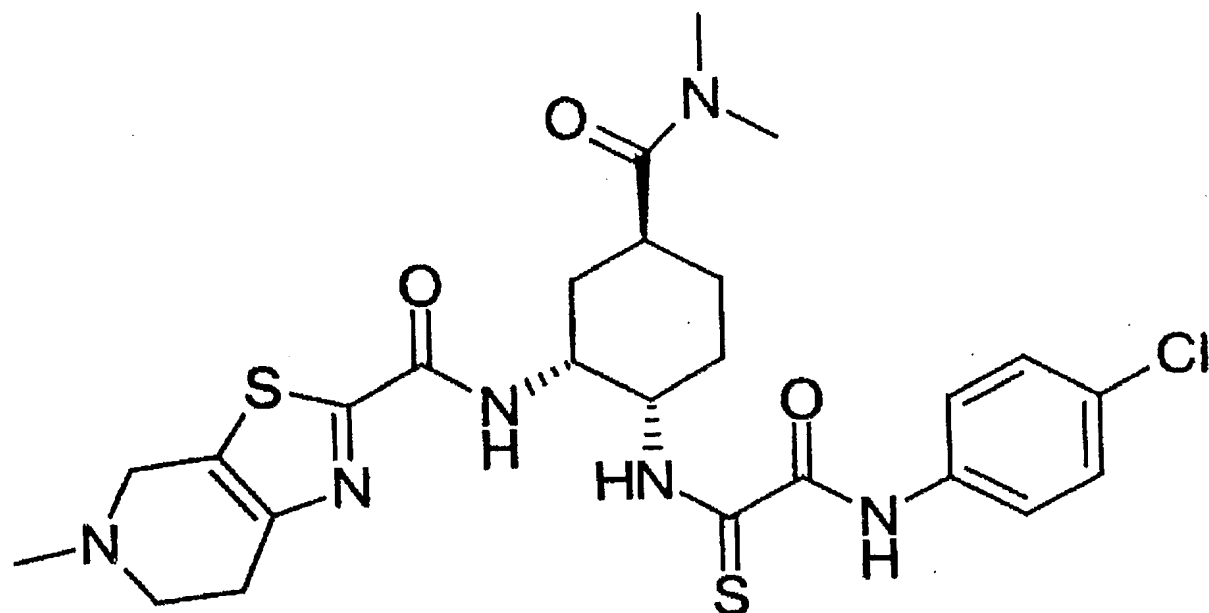


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.20 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.98–3.80 (4H, m), 4.05–4.20 (2H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.75–9.00 (2H, m), 11.00–11.50 (1H, br), 12.53 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 573 ($M+H$) $^+$.

[実施例 2 4 6] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



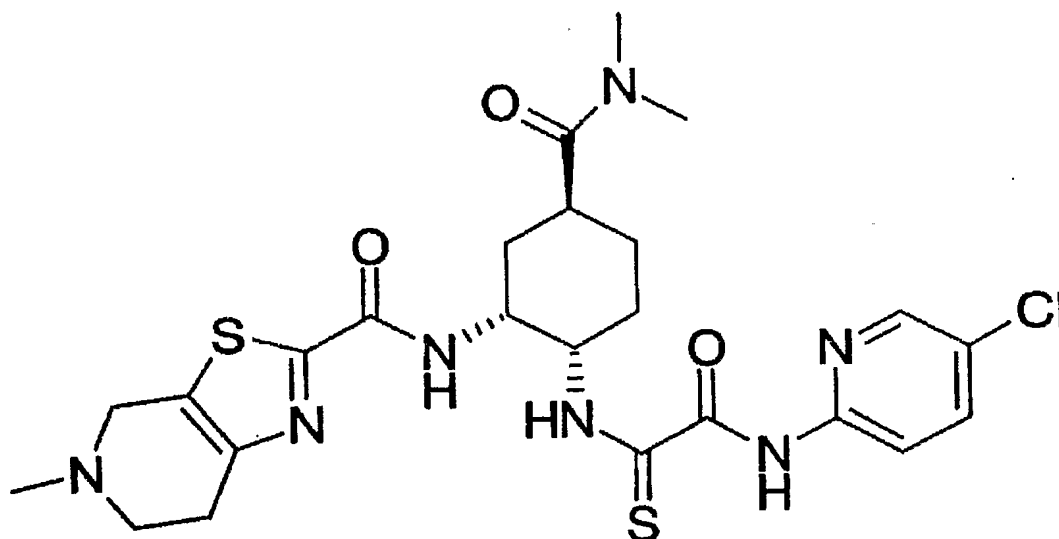
参考例 253 で得た化合物 (184mg) と参考例 351 で得た化合物 (150mg) とをメタノール (1ml) - 塩化メチレン (4ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後5分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=24:1) で精製して標題化合物 (59mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.90 (2H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 4.45–4.60 (1H, m), 4.80–4.85 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.99 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 10.15 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 563 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 247] N- { (1R, 2S, 5S) -2- ({2- [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ) -5- [(

ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

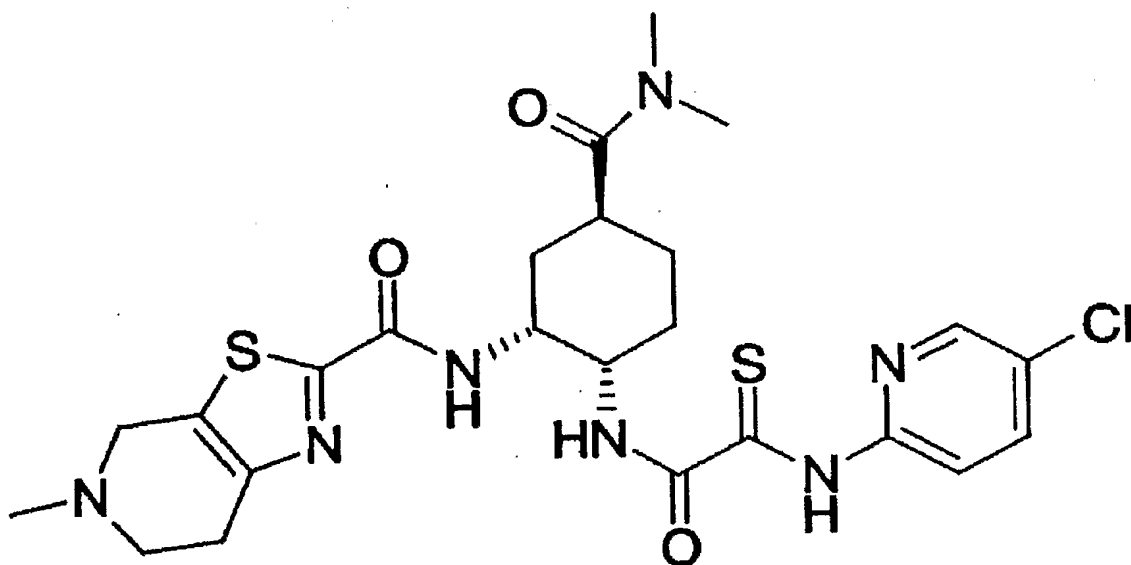


参考例 253 で得た化合物 (184 mg) と参考例 353 で得た化合物 (150 mg) とをメタノール (0.3 ml) - 塩化メチレン (0.3 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後5分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=24:1) で精製して標題化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.00 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.80–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.70 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 4.45–4.60 (1H, m), 4.75–4.85 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.06 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 10.56 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 564 (M+H)⁺.

[実施例248] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-チオキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



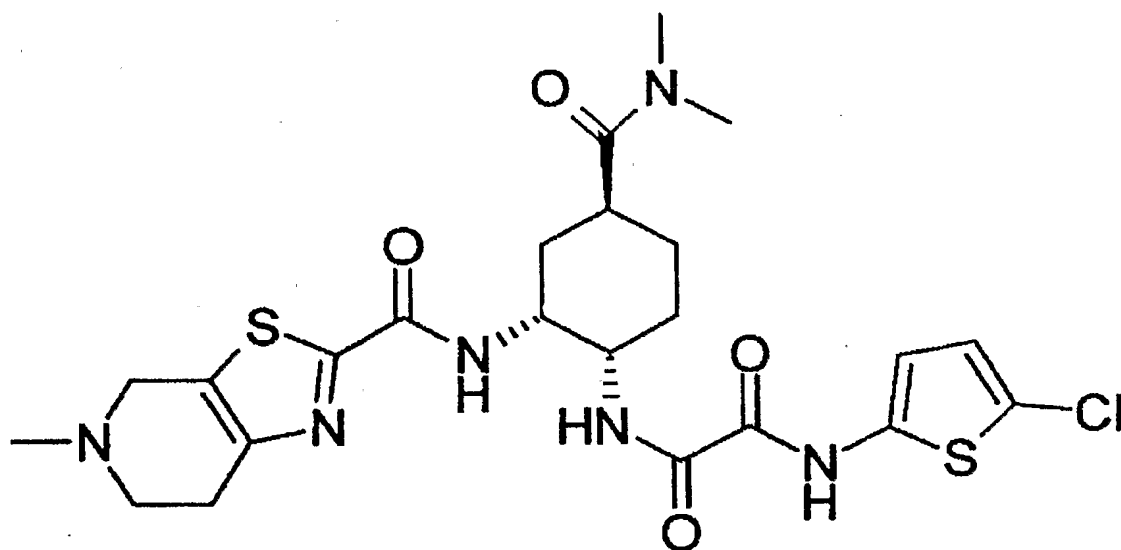
参考例355で得た化合物(72mg)と2-アミノ-5-クロロピリジン(100mg)とをメタノール(0.2ml)-塩化メチレン(0.2ml)に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後8分間加熱した。放冷後、生成物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=23:2)で精製して標題化合物(4mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.00 (3H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.75-3.00 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.65-3.80 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d, J=9.3Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.41 (1H, d, J=2.7Hz), 9.

0.5 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 11.56 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 564 ($M+H$)⁺.

[実施例 249] N¹-(5-クロロ-2-チエニル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



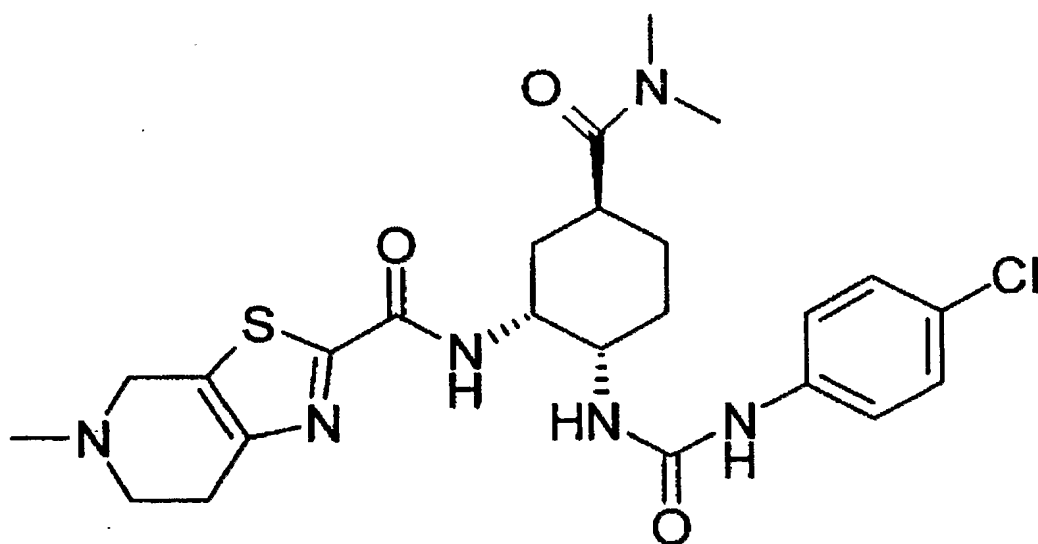
実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 356 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40-1.55 (1H, m), 1.60-1.85 (3H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90-3.15 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15-3.30 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.35-4.90 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.13 (1H, br. s), 11.21

(1H, br. s), 12.32 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 553 (M+H)⁺.

[実施例250] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[(4-クロロアニリノ)カルボニル]アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



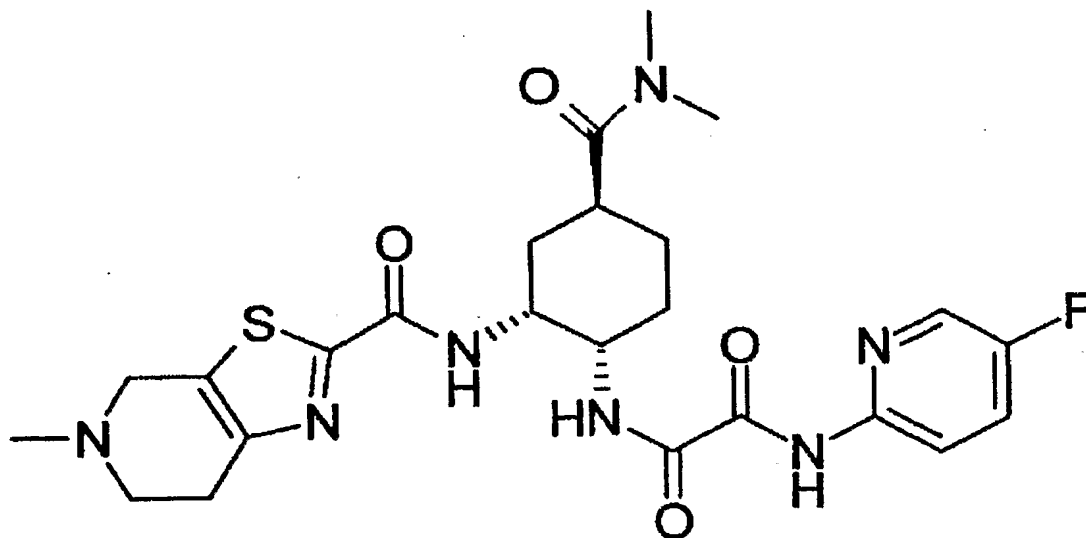
参考例253で得た化合物(183mg)の塩化メチレン(20ml)溶液にイソシアン酸 4-クロロフェニル エステル(76.8mg)を加え、室温下24時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1)で精製し、溶媒を留去した。残渣をエタノール(2ml)及び塩化メチレン(2ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.4ml)を加え、室温にて30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物(160mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35-1.50 (1H, m), 1.60-1.90 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.

0.0 (3H, s), 3.10–3.60 (4H, m), 3.60–3.90 (2H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 6.26 (1H, br. s), 7.23 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.53 (1H, br. s), 8.72 (1H, br. s), 11.35, 11.67 (total 1H, each s).

MS (ESI) m/z : 519 ($M+H$)⁺.

[実施例251] N¹–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)–N²–(5–フルオロピリジン–2–イル)エタンジアミド 塩酸塩



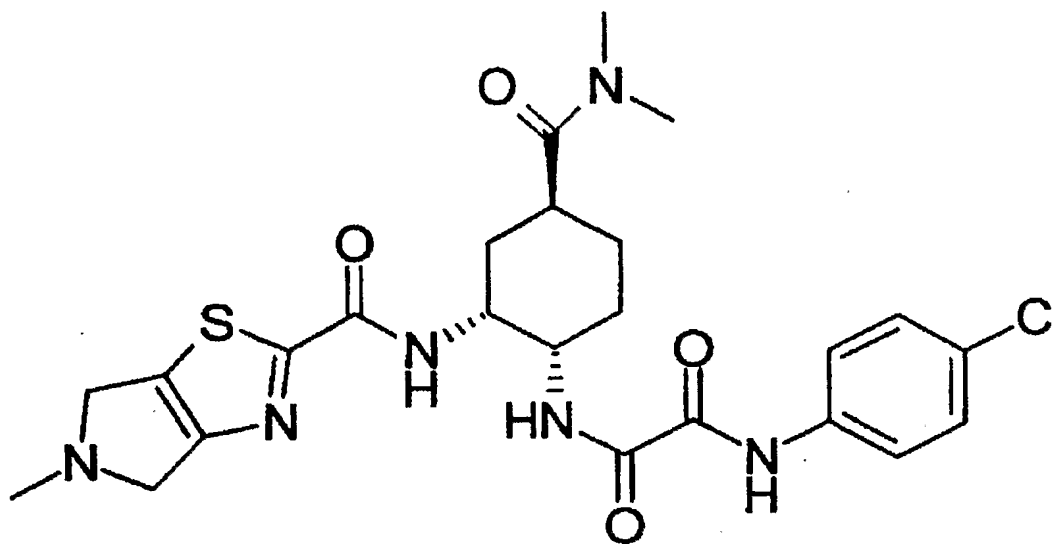
実施例191に記載した方法と同様にして、参考例357で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68–1.75 (3H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.95 (6H, s), 3.18–3.

2.1 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.87–4.82 (4H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.13 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 10.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 532 ($M+H$)⁺.

[実施例 252] N¹-(4-クロロフェニル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



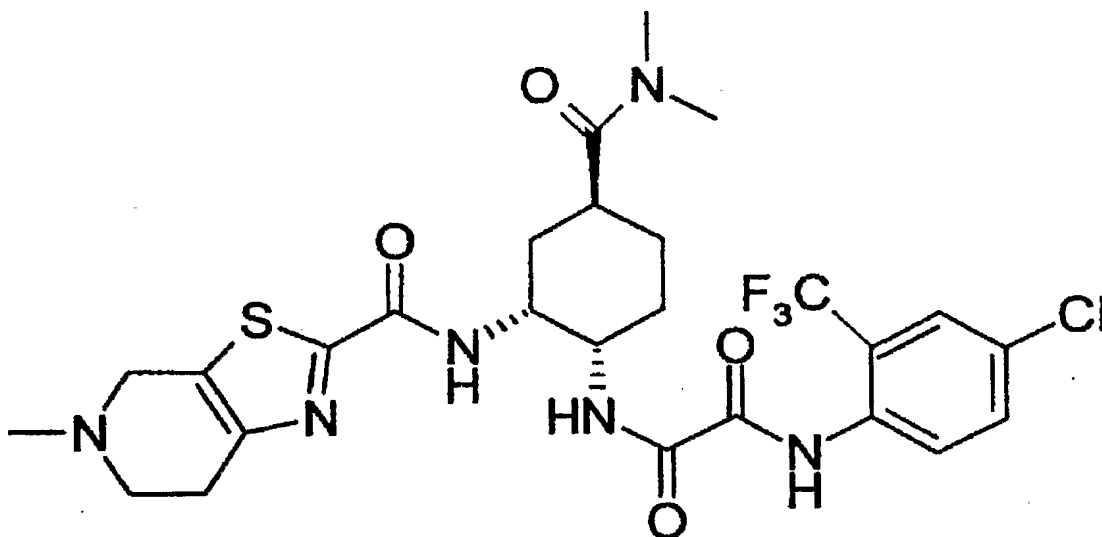
実施例 191 と同様にして、参考例 242 で得た化合物と参考例 272 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.47–1.51 (1H, m), 1.69–1.75 (3H, m), 1.98–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.04 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.40–4.61 (6H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.76 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$).

6 Hz), 8.95 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 533 ($M+H$)⁺.

[実施例 253] N¹-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N²-(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



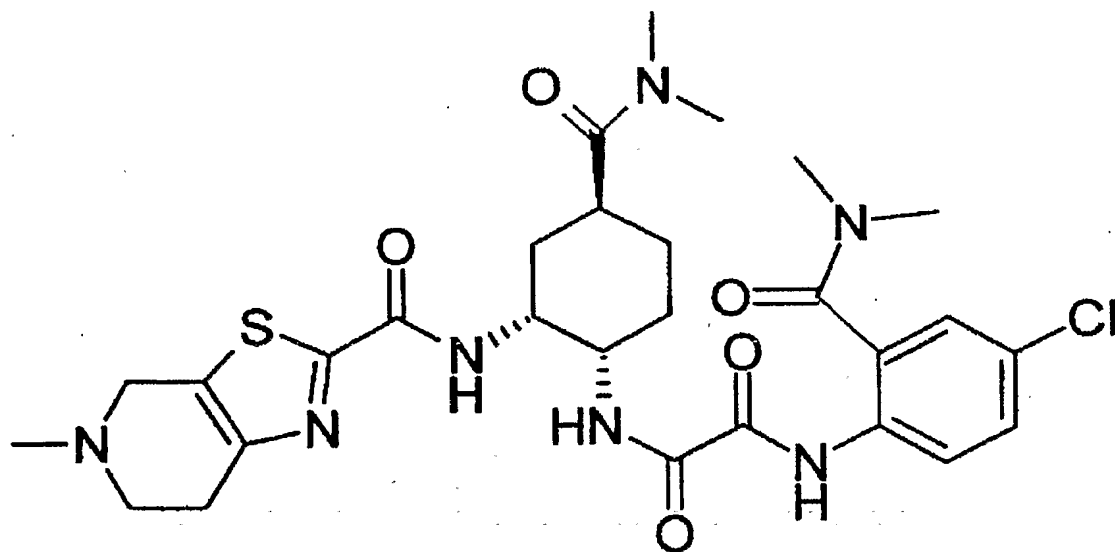
参考例 359 で得た化合物 (269 mg) のクロロホルム溶液 (10 ml) に塩化チオニル (1 ml) を加え、75℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し乾燥した。これに氷冷下で、参考例 253 で得た化合物 (286 mg) の塩化メチレン溶液 (7 ml)、ピリジン (3 ml) を加え、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液操作の後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) および LH-20 カラムクロマトグラフィー (分子ふるい、メタノール) に付し、標題化合物の遊離塩基 (90 mg) を淡黄色非晶質固体として得た。これに塩化メチレン (5 ml)、エタノール (5 ml)、

1 規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加え、減圧下で留去・乾燥し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41–1.55 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.98–2.13 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (6H, s), 3.12–3.26 (2H, m), 3.30–3.58 (2H, m), 3.60–3.78 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.35–4.63 (2H, m), 4.64–4.80 (1H, m), 7.73–7.82 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.68–8.73 (1H, m), 9.18 (1H, br. s), 10.31 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 615 ($M+H$) $^+$.

[実施例 254] N^1 -{4-クロロ-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}- N^2 -(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



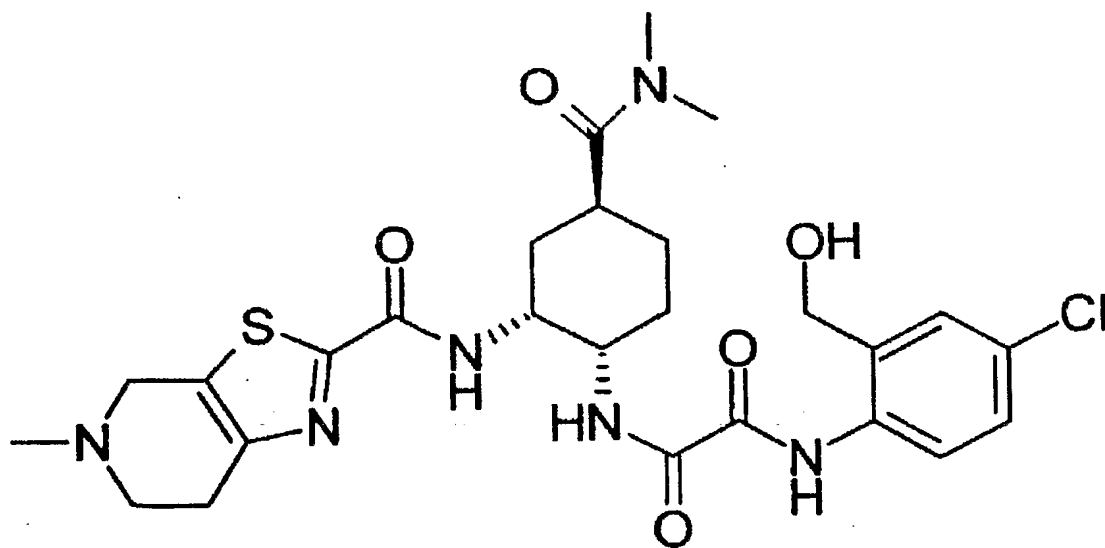
実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 362 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–1.56 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.10–3.30 (4H, m), 3.62–3.79 (1H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.34–4.50 (2H, m), 4.66–4.79 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=2.4, 8.5\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.75 (1H, br), 9.10–9.24 (1H, m), 10.52 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 618 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 255] N^1 -[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

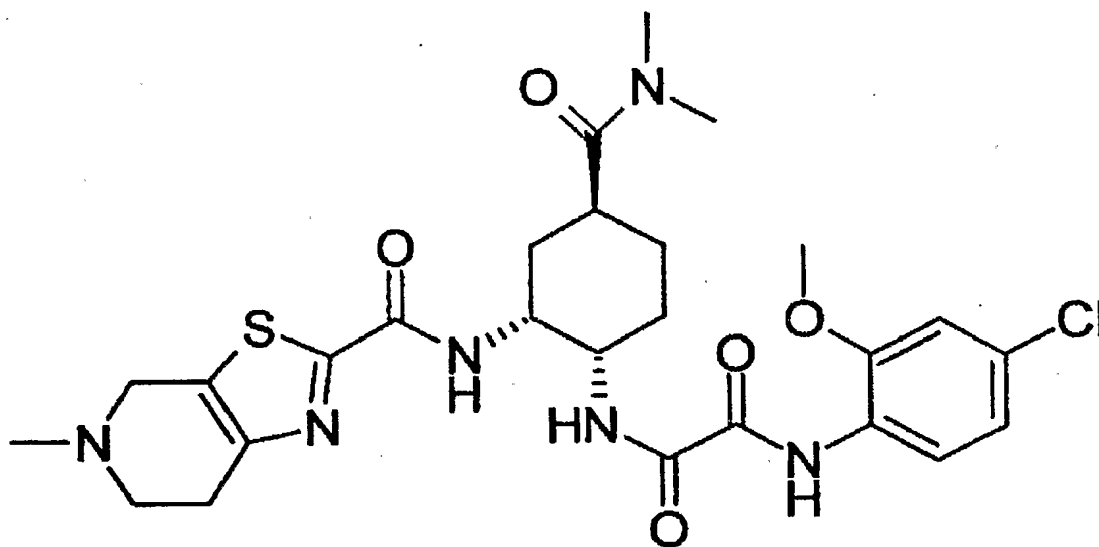


実施例 199 に記載した方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物と 4-クロロ-2-ヒドロキシメチルアニリンを縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–1.57 (1H, m), 1.58–1.81 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (6H, s), 3.12–3.58 (4H, m), 3.67–3.80 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.37–4.50 (1.5H, m), 4.55 (2H, s), 4.67–4.80 (1H, m), 5.77–5.92 (0.5H, m), 7.37 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.74–8.81 (1H, m), 9.03–9.19 (1H, m), 10.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 577 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 256] N^1 -(4-クロロ-2-メトキシフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



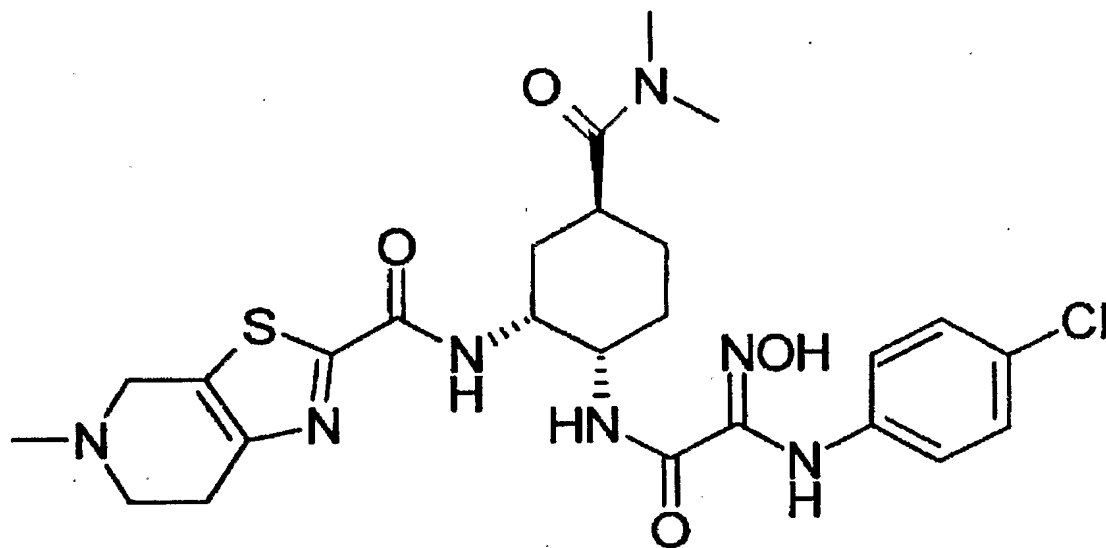
実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 364 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.55 (1H, m), 1.58–1.79 (3H, m), 1.94–2.11 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.05–3.55 (4H, m), 3.65–3.75 (1H, br), 3.90 (3H, s), 3.91–4.00 (1H, m), 4.36–4.47 (2H, br), 4.65–4.77 (1H, br), 7.04 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.65–8.80 (1H, br), 9.10–9.25 (1H, br), 9.74 (1H, s), 11.10–11.35 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 577 ($M+H$) $^+$.

[実施例 257] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシミノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド

ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



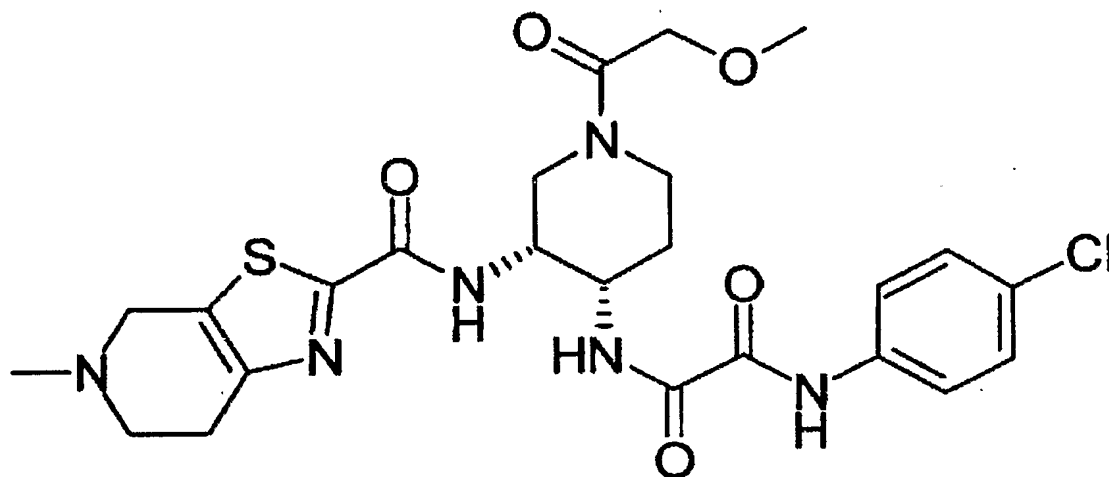
実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 6 で得た化合物を塩酸処理により脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 41–1. 53 (1H, m), 1. 57–1. 77 (3H, m), 1. 88–2. 04 (2H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 91 (6H, s), 3. 00–3. 60 (4H, m), 3. 65–3. 74 (1H, br), 3. 87–3. 96 (1H, m), 4. 37–4. 48 (2H, m), 4. 66–4. 76 (1H, m), 6. 70 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 10 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 40–8. 53 (2H, m), 8. 57–8. 66 (1H, m), 10. 30–10. 47 (1H, br), 10. 66–10. 76 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 5 8] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ

ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

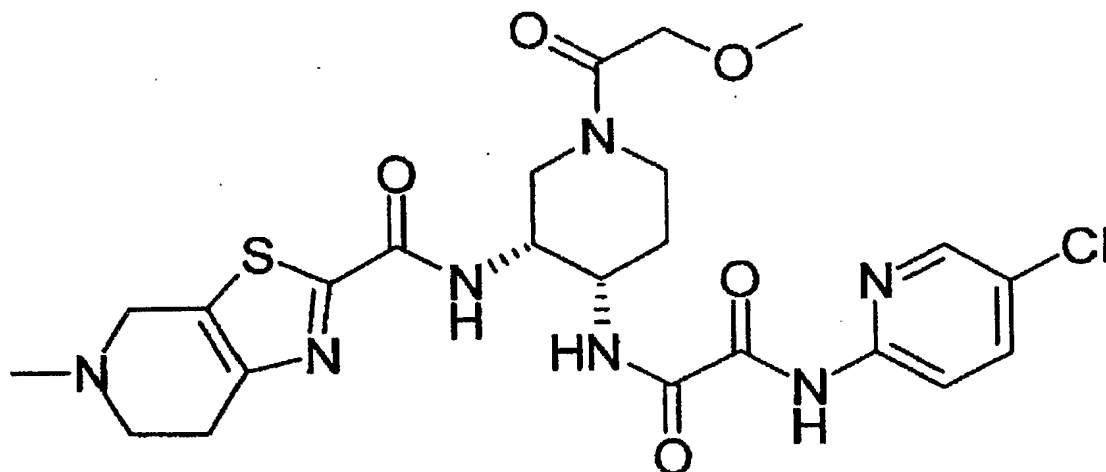


実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 367 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.72 (1H, m), 1.99–2.22 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03–4.80 (17H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.56–8.73 (1H, br), 9.14–9.33 (1H, br), 10.83 (1H, s), 11.20–11.55 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 259] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((3R, 4S) -1-(2-メトキシアセチル) -3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

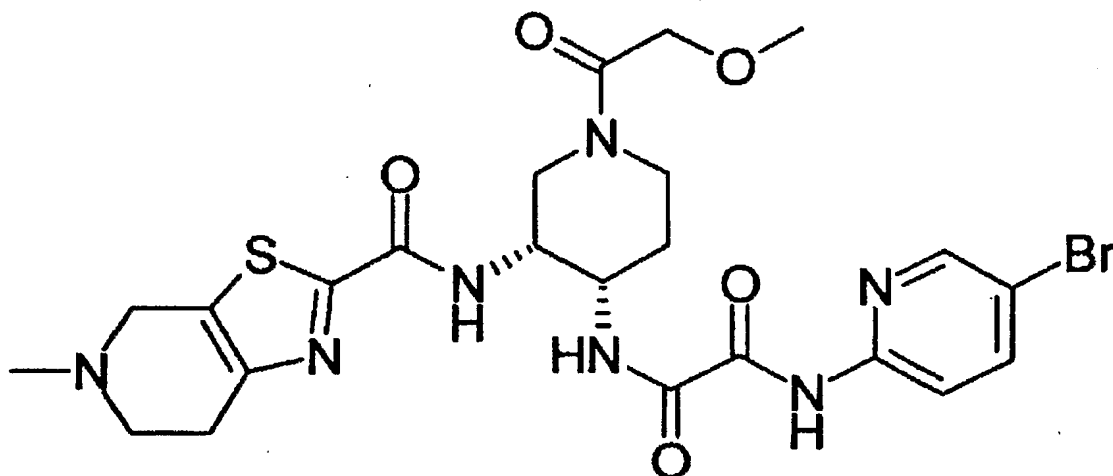


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 8 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 1 0 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 60–1. 72 (1H, m), 1. 98–2. 20 (1H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 00–4. 77 (17H, m), 7. 20–7. 35 (0. 8H, br), 7. 48–7. 56 (0. 2H, br), 7. 94–8. 07 (1H, br), 8. 40–8. 70 (1H, br), 8. 48–8. 70 (1H, br), 9. 23–9. 45 (1H, br), 10. 21–10. 35 (1H, br), 11. 30–11. 70 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 2 6 0] N^1 –(5–ブロモピリジン–2–イル)– N^2 –((3R, 4S)–1–(2–メトキシアセチル)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)エタンジアミド 塩酸塩

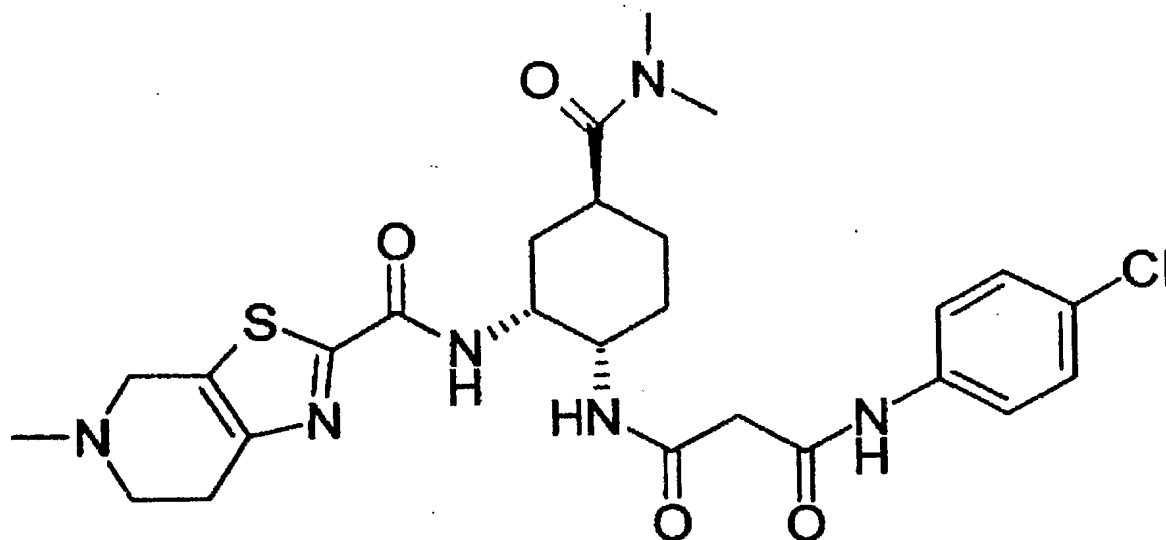


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 9 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 1 0 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 6 0–1. 7 3 (1H, m), 1. 9 7–2. 2 0 (1H, m), 2. 9 0 (3H, s), 3. 0 3–3. 5 2 (7H, m), 3. 6 4–4. 0 7 (5H, m), 4. 1 0–4. 5 0 (4H, m), 4. 6 5–4. 7 8 (1H, m), 7. 2 8–7. 3 5 (0. 2H, m), 7. 9 7 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 8. 1 1 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 2\text{ Hz}$), 8. 5 1 (1H, d, $J=2. 2\text{ Hz}$), 8. 5 5–8. 6 7 (1H, m), 9. 2 2–9. 4 1 (1H, m), 10. 2 0–10. 3 1 (0. 8H, m), 11. 2 5–11. 7 0 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 594 ($M+H$) $^+$.

[実施例 2 6 1] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^3 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩

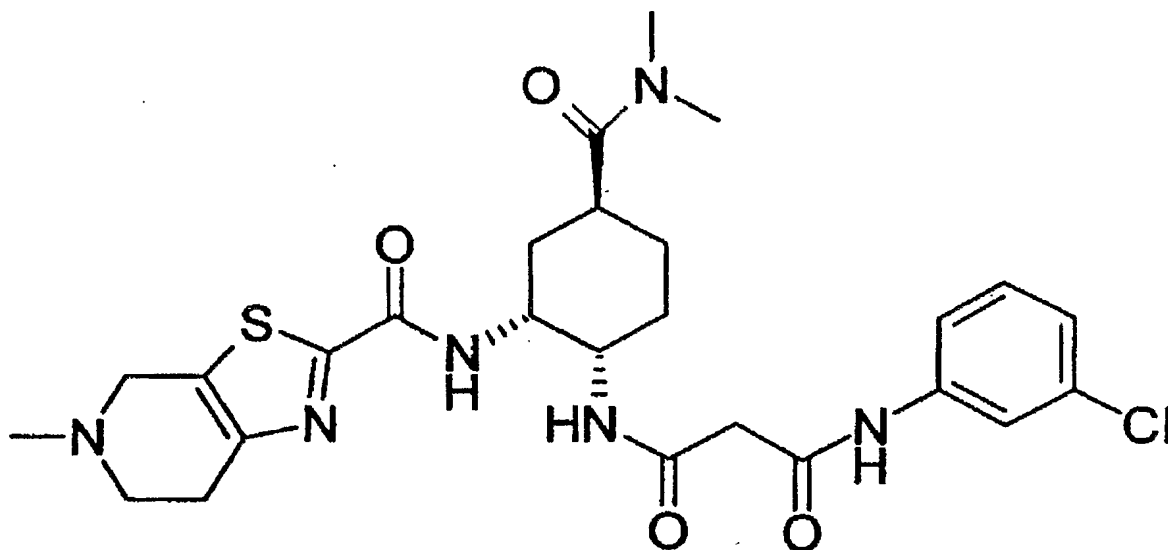


実施例 5 に記載した方法と同様にして、参考例 371 で得た化合物と参考例 253 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32–1.50 (1H, m), 1.55–1.87 (5H, m), 2.78 (3H, m), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99–3.00 (1H, m), 3.05–3.50 (5H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 3.80–3.92 (1H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00–8.10 (1H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 10.29 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 12.40 (1H, br. s)

MS (FAB) m/z : 561 ($M+H$) $^+$.

[実施例 262] N^1 -(3-クロロフェニル)- N^3 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩



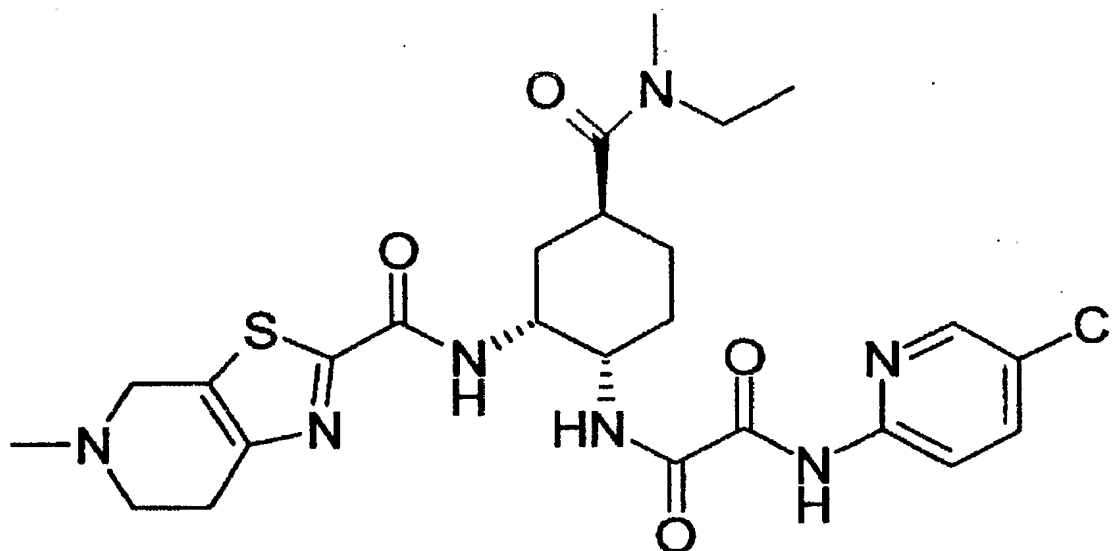
実施例 5 に記載した方法と同様にして、参考例 373 で得た化合物と参考例 253 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32–1.50 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99–3.00 (1H, m), 3.05–3.50 (5H, m), 3.65–3.80 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.00–8.10 (1H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 10.28 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 11.67 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 263] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-

イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



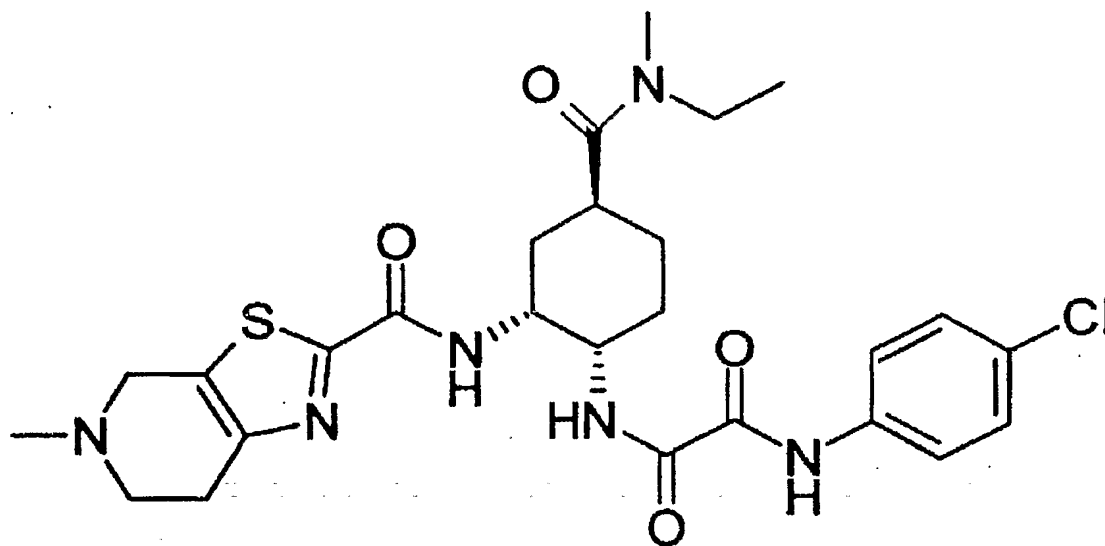
参考例 404 で得た化合物 (0.33 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (0.3 g) を加え、水素雰囲気下 24 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣 (0.37 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で参考例 266 で得た化合物 (0.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.2 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.37 g) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール (9:1) からなる混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=95:5) にて分離、精製し、目的とする画分を濃縮した。得られた残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液を加え塩酸塩とした後、メタノールとジエチルエーテルからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (0.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (1.5H, t, $J=6.9\text{ Hz}$),

1. 42 (1. 5H, t, $J=6.9$ Hz), 1. 40–1. 52 (1H, m), 1. 60–1. 78 (3H, m), 1. 92–2. 11 (2H, m), 2. 74 (3H, s), 2. 90 (3H, s), 3. 10–3. 38 (5H, m), 3. 40–3. 52 (1H, m), 3. 68–3. 70 (1H, m), 3. 96–4. 05 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 4. 70 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 8. 00–8. 01 (2H, m), 8. 44 (1H, s), 8. 71 (1H, dd, $J=10.1, 2.2$ Hz), 9. 14 (0. 5H, d, $J=7.8$ Hz), 9. 22 (0. 5H, d, $J=8.3$ Hz), 10. 24 (0. 5H, s), 10. 28 (0. 5H, s), 11. 48 (1H, br. s), 11. 61 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 562 ($M+H$)⁺.

[実施例264] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-{ [エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



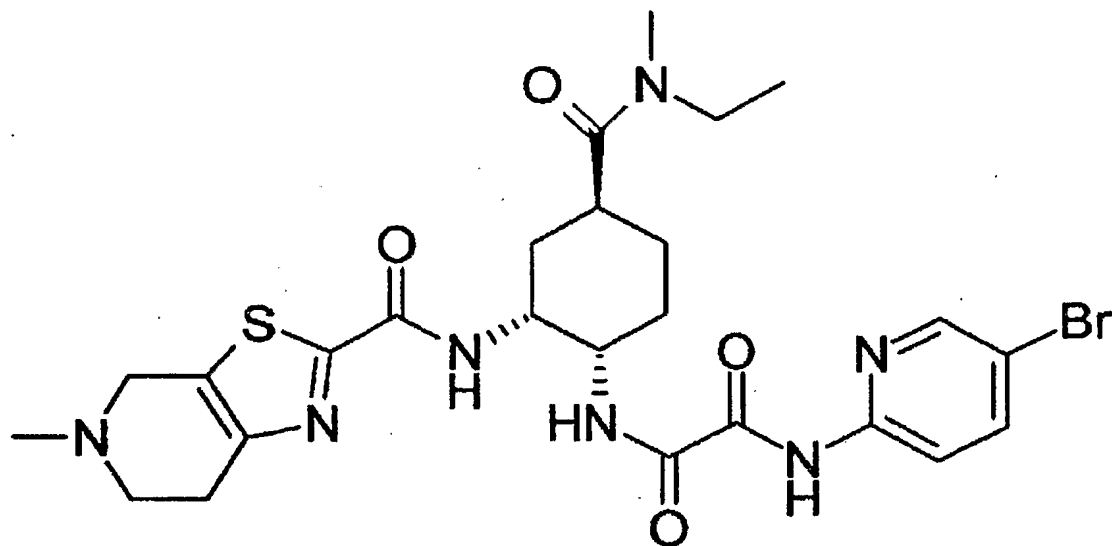
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例404で得た化合物をアミ

ンへと変換後、参考例 374 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (1.5H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.04 (1.5H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.40–1.60 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.92–2.11 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.10–3.32 (5H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.65–3.80 (1H, m), 3.90–4.05 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.70 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.75 (1H, dd, $J=10.1, 2.2\text{Hz}$), 9.00 (0.5H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.08 (0.5H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.81 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 11.45 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 561 ($M+H$)⁺.

[実施例 265] N^1 -(5-ブロモピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



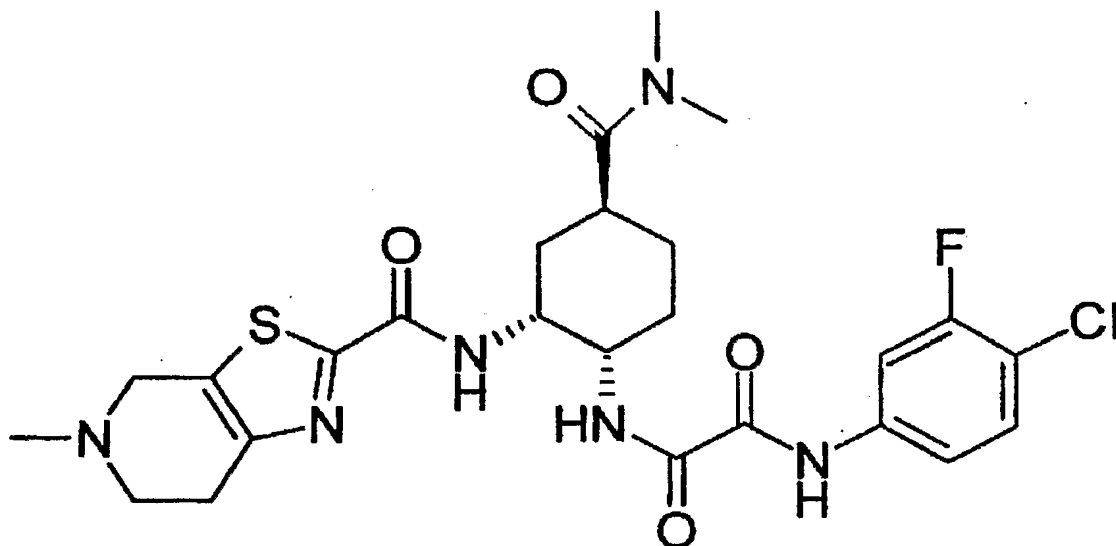
実施例 263 に記載した方法と同様にして、参考例 404 で得た化合物をアミンへと変換後、参考例 375 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.02 (1.5H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.08 (1.5H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.49–1.60 (1H, m), 1.60–1.86 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.15–3.42 (6H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.77 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, dd, $J=10.1, 2.2\text{ Hz}$), 9.21 (0.5H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.29 (0.5H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.29 (0.5H, s), 10.33 (0.5H, s), 11.53 (0.5H, br. s), 11.65 (0.5H, br. s).

MS (FAB) m/z : 607 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 266] N^1 -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)- N^2 -((1S,

2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

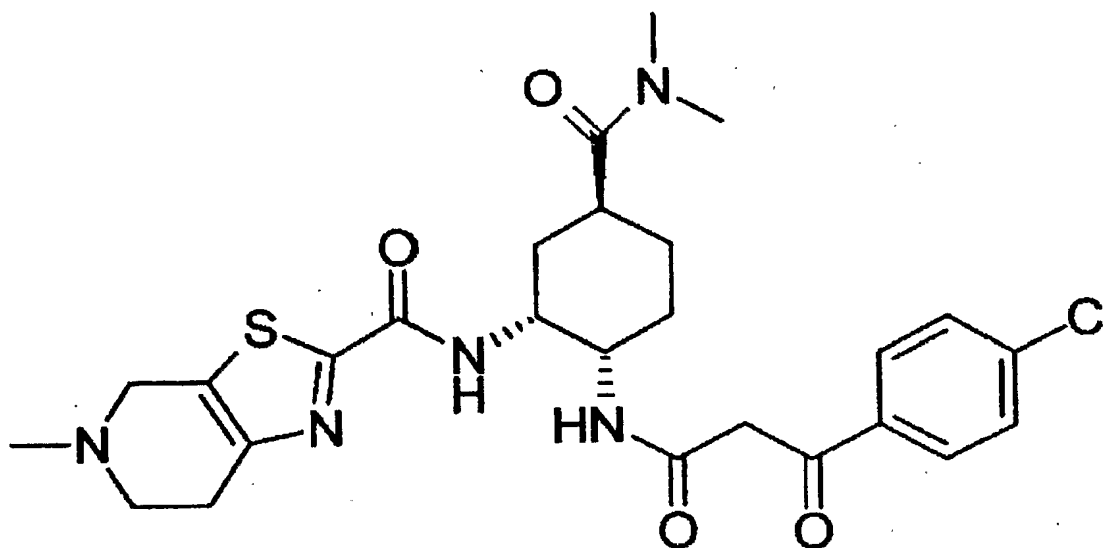


実施例 263 に記載した方法と同様にして、参考例 252 で得た化合物をアミンへと変換後、参考例 378 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.65–1.76 (3H, m), 2.01–2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (6H, s), 2.94–3.00 (1H, m), 3.10–3.38 (3H, m), 3.68–3.70 (1H, m), 3.96–4.05 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.70 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=11.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.73 (1H, dd, $J=12.5, 7.3\text{ Hz}$), 9.06 (1H, dd, $J=12.5, 8.1\text{ Hz}$), 11.01 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 11.30–11.42 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 565 ($M+H$)⁺.

[実施例267] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [3 - (4-クロロフェニル) - 3-オキソプロパノイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

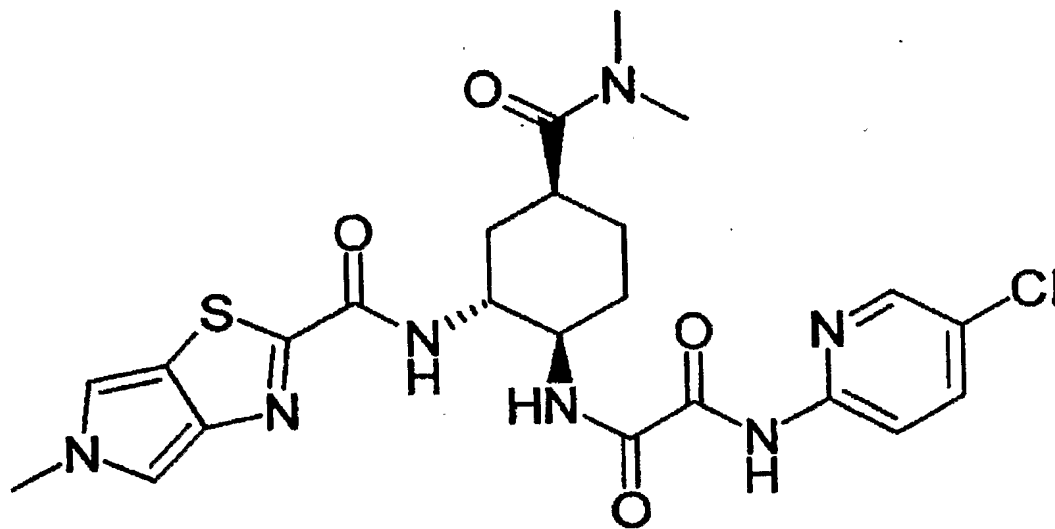


実施例214に記載した方法と同様にして、参考例383で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例10で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) (遊離塩基) δ : 1.22-1.32 (1H, m), 1.49-1.92 (3H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.70-2.79 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.93 (6H, s), 2.95-3.09 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.05-4.19 (1H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 546 ($M+H$)⁺.

[実施例 268] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



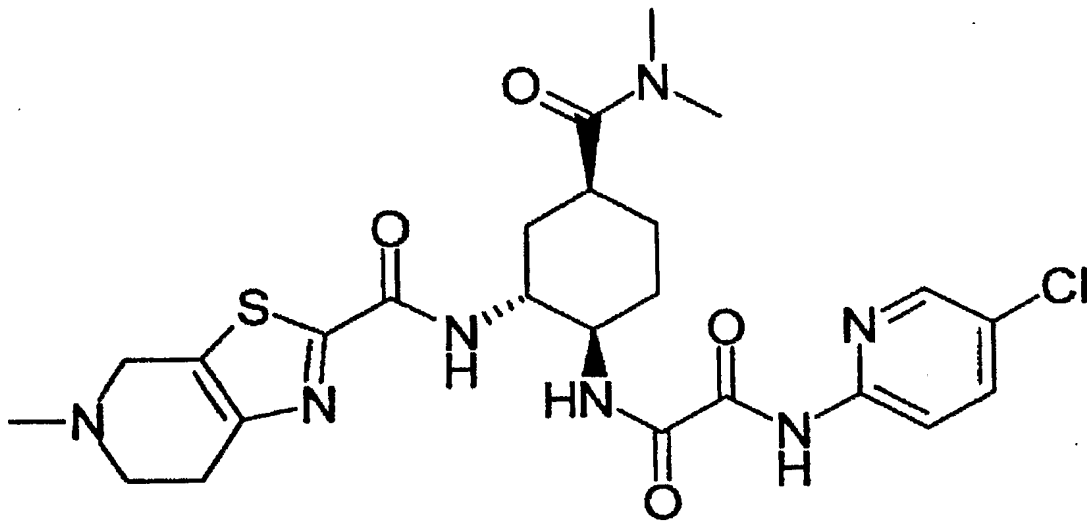
実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 386 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 293 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-2.35 (7H, m), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20-7.32 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.64 (1H, s).

HRMS (FAB) m/z : 532.1520 (M+H)⁺.

(計算値 ; C₂₃H₂₇ClN₇O₄S : 532.1534).

[実施例 269] N^1 -[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]- N^2 -((1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



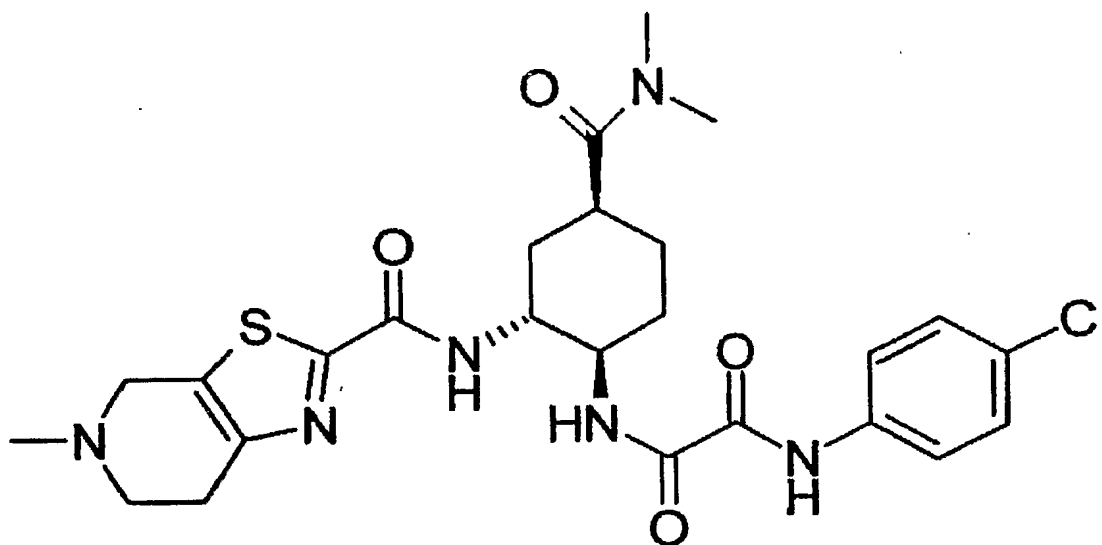
参考例 253 に記載した方法と同様にして、参考例 387 で得た化合物を還元し、実施例 208 に記載された方法と同様にして、参考例 266 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.98 (6H, m), 2.82 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.86–3.92 (7H, m), 4.30–4.81 (2H, m), 7.92–8.09 (2H, m), 8.39–8.47 (1H, m), 8.56–8.72 (2H, m), 10.17 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 548 ($M+H$) $^+$.

[実施例 270] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -((1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ア

ミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

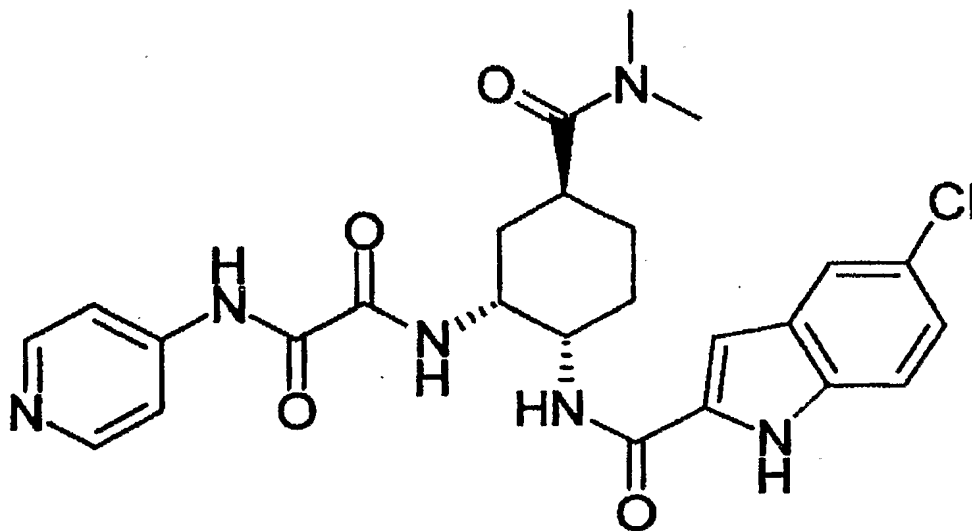


参考例 2 5 3 に記載した方法と同様にして、参考例 3 8 7 で得た化合物を還元し、実施例 1 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物を加水分解したりチウム塩と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 5 0 – 1. 9 7 (6 H, m) , 2. 8 2 (3 H, s) , 2. 9 1 (3 H, s) , 2. 9 8 (3 H, s) , 2. 8 3 – 3. 8 8 (7 H, m) , 4. 3 0 – 4. 7 9 (2 H, m) , 7. 3 7 (2 H, d, $J = 8. 8 \text{ Hz}$) , 7. 8 9 (2 H, d, $J = 8. 8 \text{ Hz}$) , 8. 3 4 (1 H, d, $J = 8. 4 \text{ Hz}$) , 8. 6 3 (1 H, d, $J = 8. 8 \text{ Hz}$) , 10. 7 2 (1 H, s) .

$\text{MS (ESI)} m/z$: 5 4 7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[実施例 2 7 1] N^1 – { (1 R, 2 S, 5 S) – 2 – { [(5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ } – 5 – [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } – N^2 – (ピリジン – 4 – イル) エタンジアミド 塩酸塩

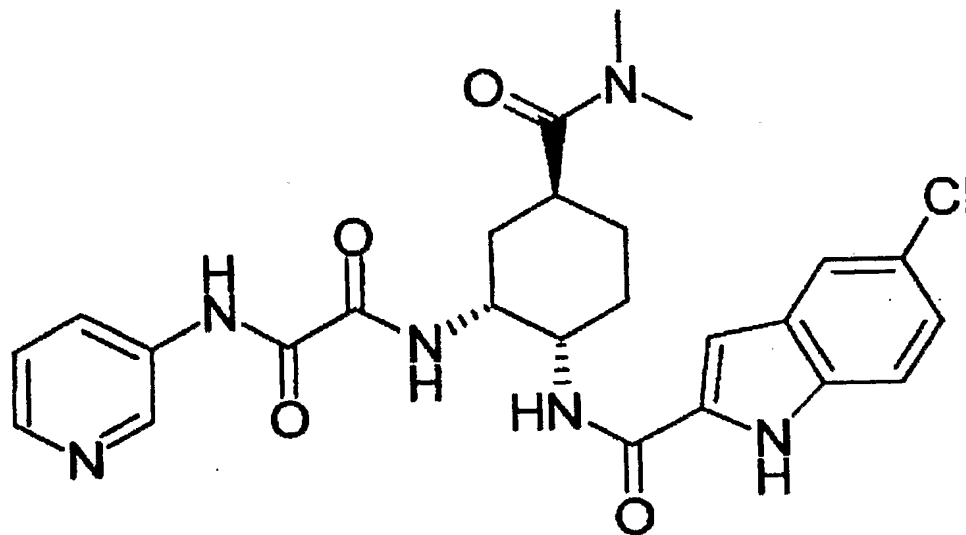


参考例 310 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 261 で得た化合物を加水分解して得られた 2-[(ピリジン-4-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 リチウム塩と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–2.01 (6H, m), 2.79 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.00–3.18 (1H, m), 4.02–4.19 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.13–7.22 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.64 (1H, br. s), 8.28 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.72 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 11.74 (1H, s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 511 ($\text{M}+\text{H}^+$).

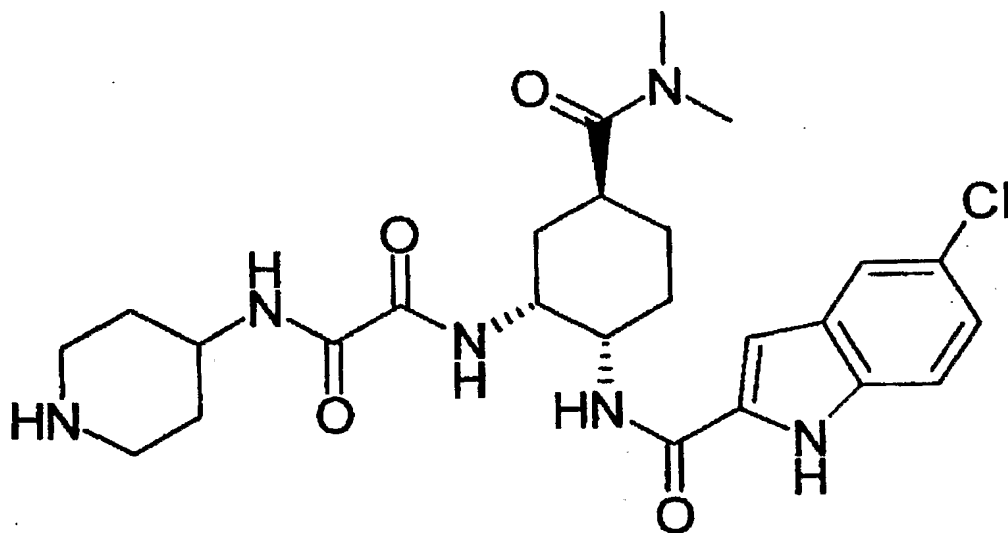
[実施例 272] N^1 -{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ}-5-{(ジメチルアミノ) カルボニル} シクロヘキシル}- N^2 -(ピリジン-3-イル) エタンジアミド 塩酸塩



参考例 242 に記載した方法と同様にして、3-アミノピリジンと 2-クロロ
-2-オキソ酢酸 メチル エステルを縮合して得られた 2-[(ピリジン-3
-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステルと参考例 310 で得た化
合物を原料に、実施例 271 に記載した方法と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–2.05 (6H, m), 2.80
(3H, s), 3.02 (3H, s), 2.92–3.15 (1H, m), 4.
02–4.17 (1H, m), 4.42–4.58 (1H, m), 7.10 (1
H, s), 7.12–7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.4$
Hz), 7.62–7.87 (2H, m), 8.36–8.64 (4H, m),
9.18 (1H, s), 11.39 (1H, s), 11.79 (1H, s).
MS (FAB) m/z : 511 ($M+H$) $^+$.

[実施例 273] N^1 -{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインド
ール-2-イル) カルボニル] アミノ}-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル
] シクロヘキシル}- N^2 -(ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

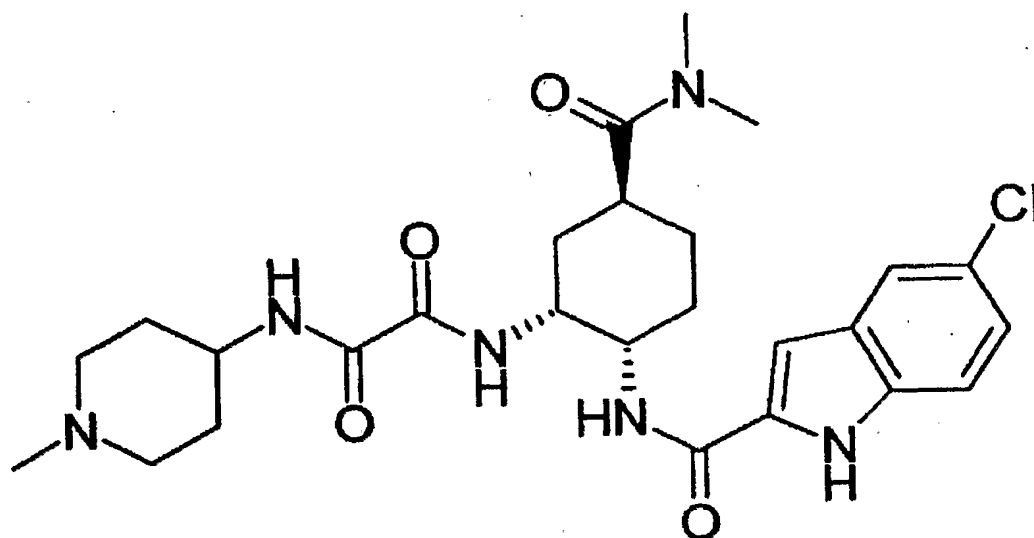


参考例 389 で得た化合物 (400 mg) のエタノール (5.0 ml) 溶液に室温にて 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (8.0 ml) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンで洗浄後、不溶物をろ過洗浄することにより、標題化合物 (320 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38–1.92 (10H, m), 2.77 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.82–3.35 (6H, m), 3.88–4.10 (2H, m), 4.34–4.43 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.11–7.17 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 11.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 274] N^1 -{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- N^2 -(1-メチルピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

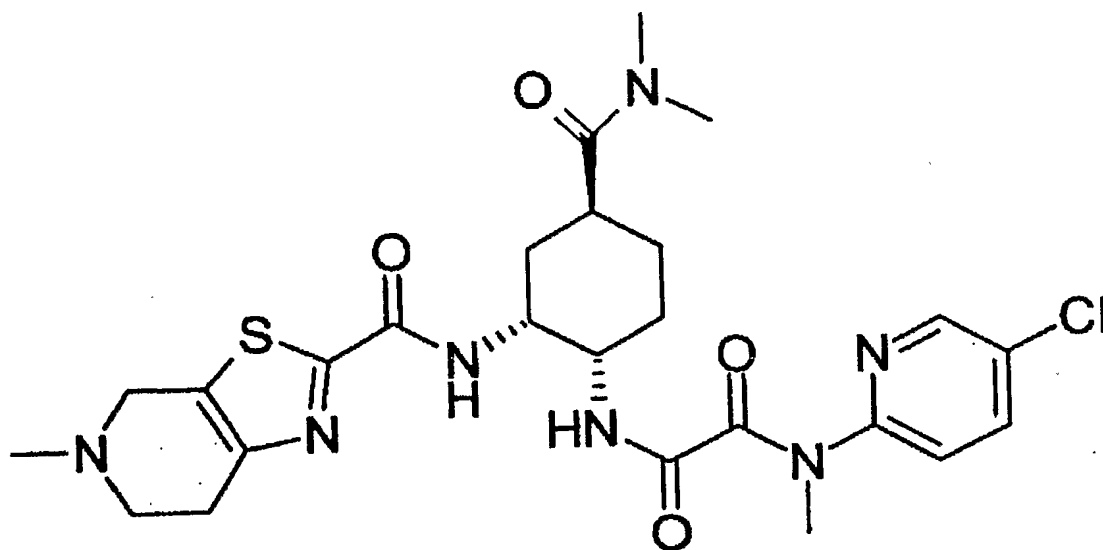


参考例 9 に記載した方法と同様にして、実施例 273 で得た化合物をメチル化後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–2.01 (11H, m), 2.67 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.85–4.48 (7H, m), 7.07 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.25–8.35 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.90–9.02 (1H, m), 9.82 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 531 ($M+H$) $^+$.

[実施例 275] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)- N^1 -メチルエタンジアミド 塩酸塩

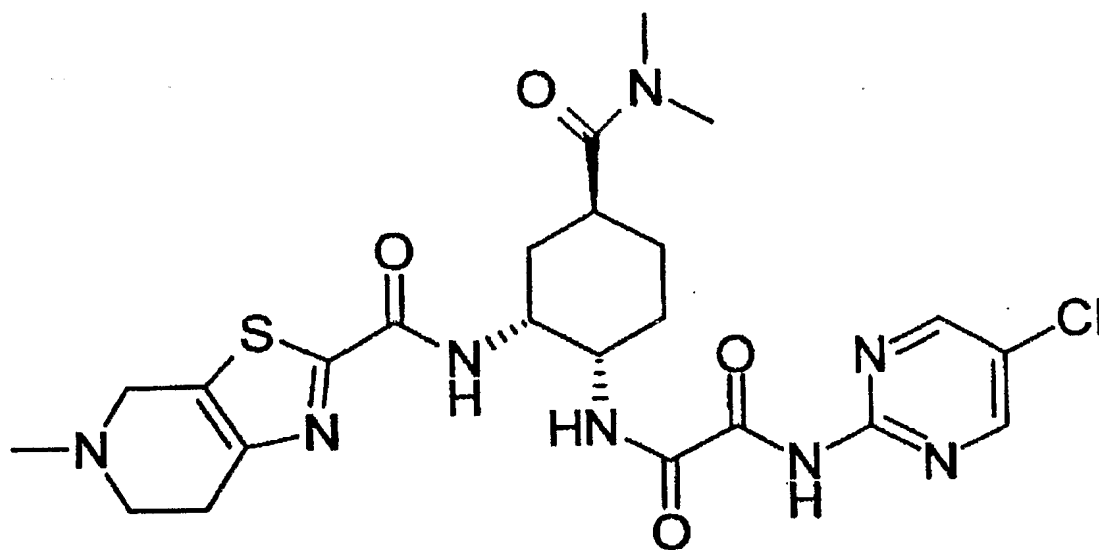


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 390 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32–1.97 (6H, m), 2.42–2.51 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.00–4.80 (8H, m), 7.45 (1H, br. s), 7.88–7.97 (1H, m), 8.25–8.41 (2H, m), 8.78–8.91 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 276] N^1 -(5-クロロピリミジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

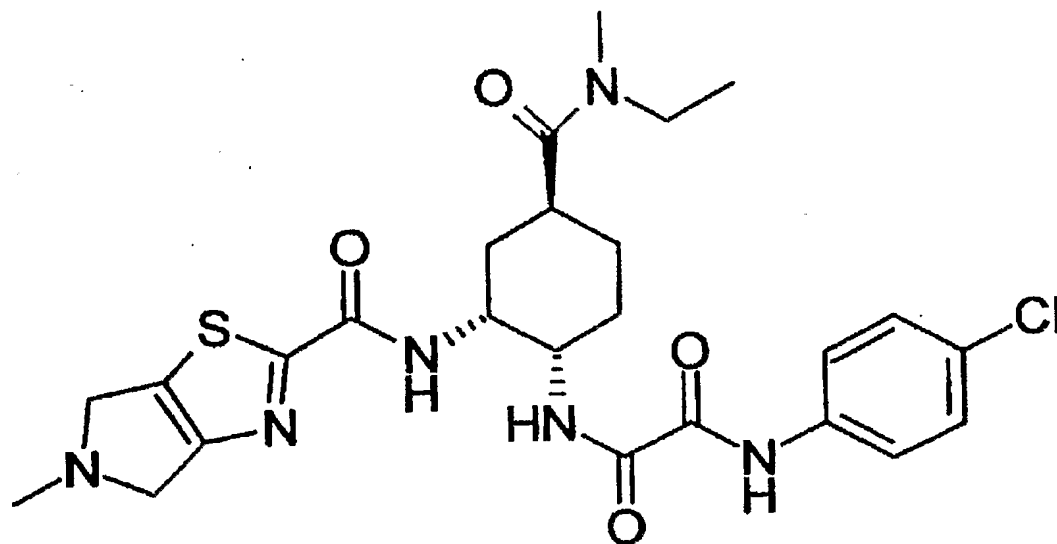


実施例 191 に記載した方法と同様にして参考例 391 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38–2.10 (7H, m), 2.77 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.04–4.80 (8H, m), 8.60–8.70 (2H, m), 8.82 (2H, s), 9.08 (1H, br. s), 10.64 (1H, s), 11.57 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 277] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-{ [エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{ [(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



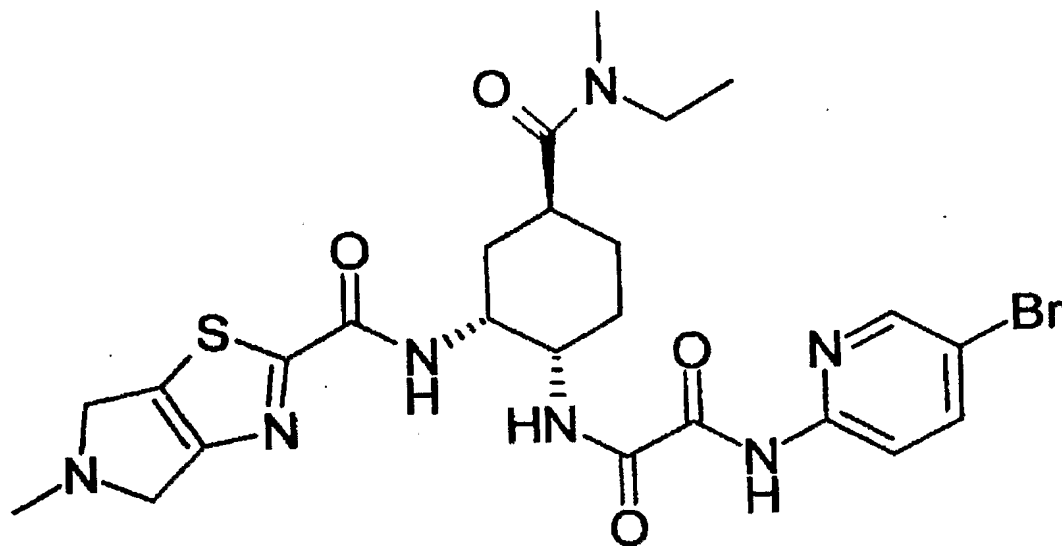
参考例 392 で得た化合物を参考例 253 に記載された方法と同様に還元し、実施例 195 に記載された方法と同様にして、参考例 242 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.96, 1.02 (3H, each t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47–1.58 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 1.98–2.08 (2H, m), 2.76–2.91 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.19–3.41 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.42 (1H, br. s), 4.46–4.94 (4H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.74–8.80 (1H, m), 9.02 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 10.82 (1H, s), 12.41 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 278] N^1 -(5-ブロモピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル

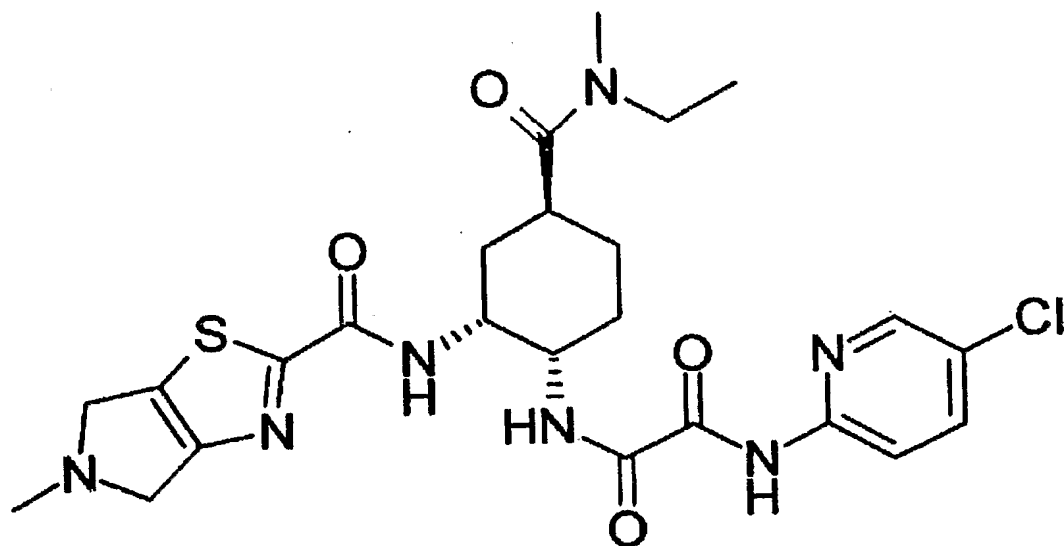
) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



実施例 277 に記載した方法と同様にして、参考例 392 で得た化合物と参考例 262 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.90–1.08 (3H, m), 1.40–2.13 (6H, m), 2.70–3.53 (13H, m), 3.92–4.08 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.50–8.55 (1H, m), 8.68–8.78 (1H, m), 9.12–9.18 (1H, m), 10.26 (1H, s). MS (FAB) m/z : 592 ($M+H$) $^+$.

[実施例 279] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((1S, 2R, 4S) -4- { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } -2- { [(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

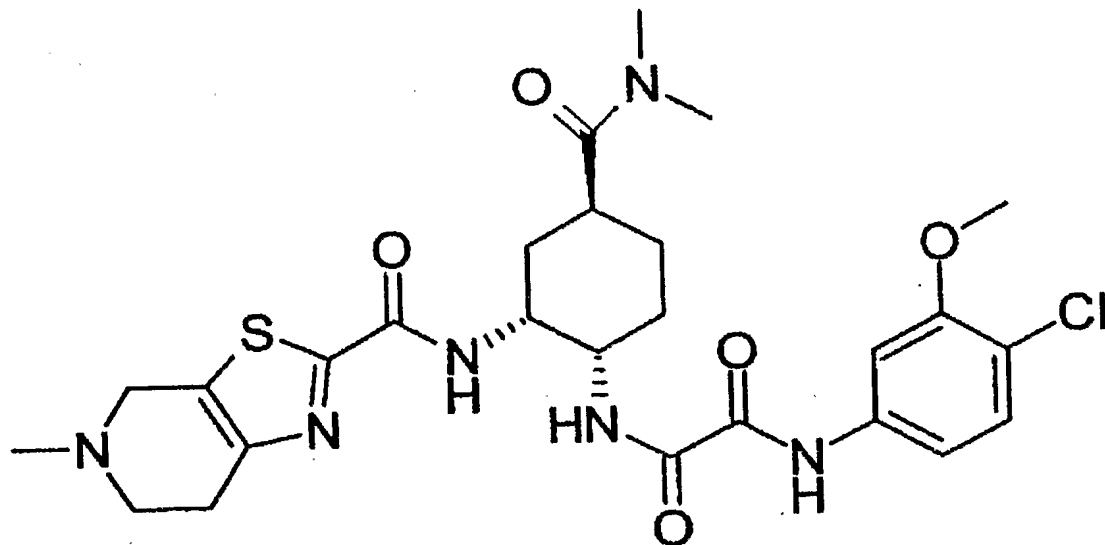


実施例 277 に記載した方法と同様にして、参考例 392 で得た化合物と参考例 243 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : [0.95 (t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.01 (t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3H], 1.45–1.72 (4H, m), 1.96–2.07 (2H, m), 2.74–2.90 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.18–3.40 (2H, m), 3.95–4.02 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.54–4.90 (4H, m), 8.00 (2H, br. s), 8.45 (1H, s), 8.70–8.75 (1H, m), 9.15 (1H, br. s), 10.27 (1H, br. s), 12.29 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 280] N^1 -(4-クロロ-3-メトキシフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

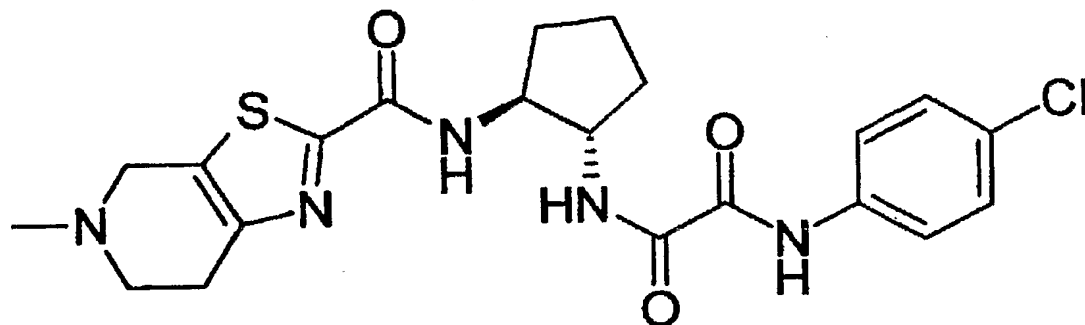


実施例 2 に記載した方法と同様にして参考例 395 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.67–1.77 (3H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.98 (7H, m), 3.21 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.80 (3H, s), 3.98–4.03 (1H, m), 4.42–4.50 (2H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.37 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.06 (1H, br. s), 10.77 (1H, s), 11.44 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 577 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 281] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -((1 R^* , 2 R^*)-2-[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) エタンジアミド 塩酸塩

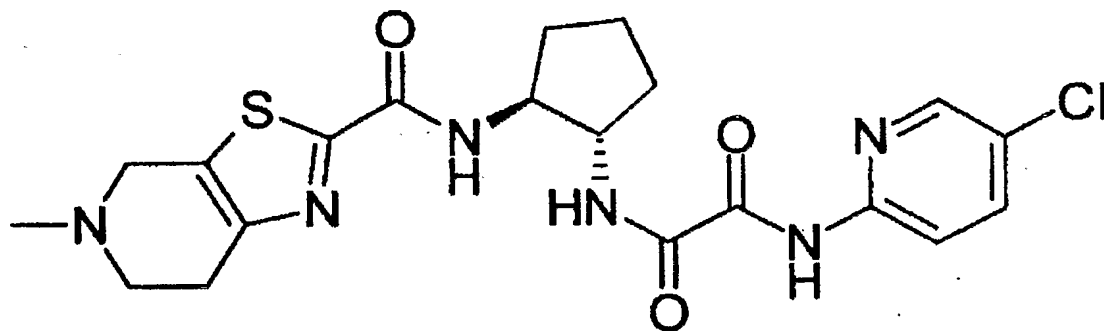


実施例 195 に記載した方法と同様にして、参考例 242 で得た化合物を加水分解した後、参考例 62 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.73 (4H, m), 1.91–1.96 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.15 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.66 (1H, br. s), 4.32–4.42 (3H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.40 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 9.03 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.76 (1H, s), 11.32 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 462 ($M+H$) $^+$.

[実施例 282] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1 R^* , 2 R^*)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4- c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジ
アミド 塩酸塩

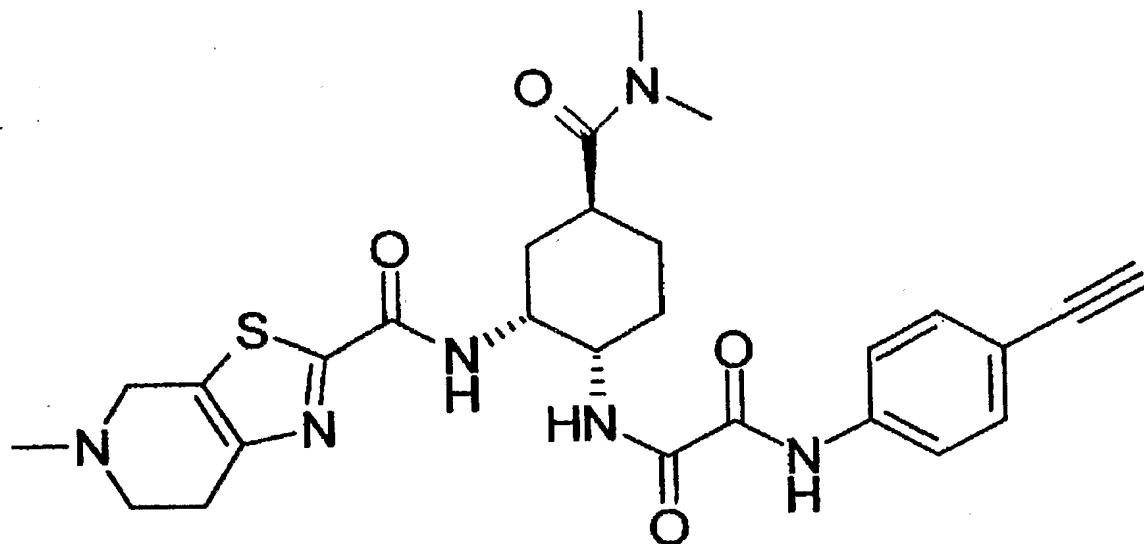


実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 62 で得た化合物と参考例 266 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 71 (4H, br. s), 1. 96 (2 H, br. s), 2. 90 (3H, s), 3. 14 (1H, br. s), 3. 21 (1H, br. s), 3. 47 (1H, br. s), 3. 68 (1H, br. s), 4. 34-4. 45 (3H, m), 4. 66 (1H, br. s), 7. 99-8. 06 (2H, m), 8. 43-8. 44 (1H, m), 8. 94 (1H, d, J=8. 3Hz), 9. 20 (1H, d, J=8. 5Hz), 10. 20 (1H, br. s), 11. 78 (1. 1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 463 (M+H)⁺.

[実施例 283] N¹-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-N²-(4-エチニルフェニル)エタンジアミド

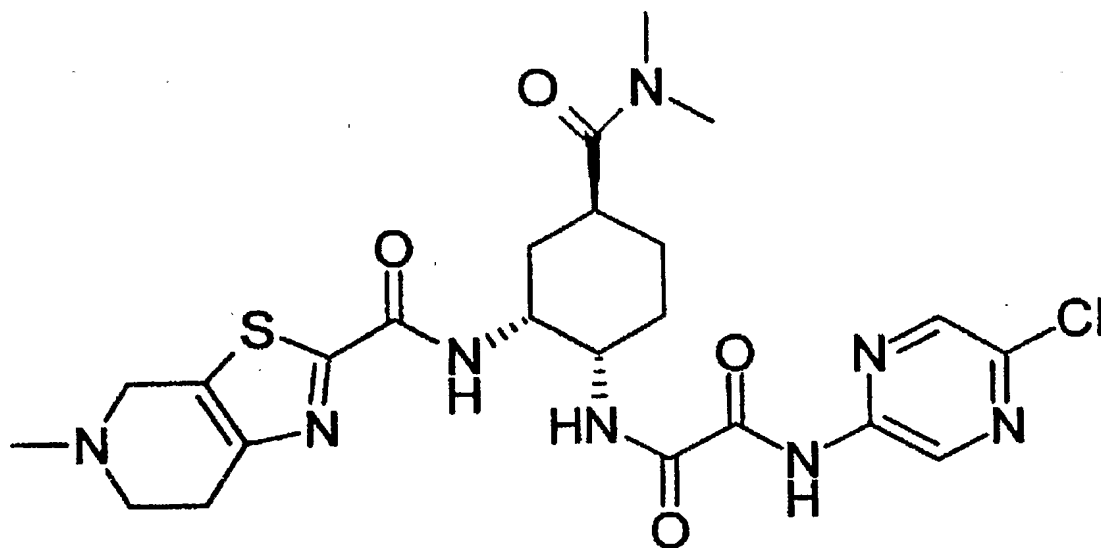


実施例 263 に記載した方法と同様にして、参考例 252 で得た化合物と参考例 397 で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67–2.16 (6H, m), 2.51 (3H, s), 2.76–2.91 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.07 (1H, s), [3.65 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$) AB パターン], 4.09–4.16 (1H, m), 4.72–4.75 (1H, m), 7.42–7.46 (3H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.36 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 537 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 284] N^1 –(5–クロロピラジン–2–イル)– N^2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

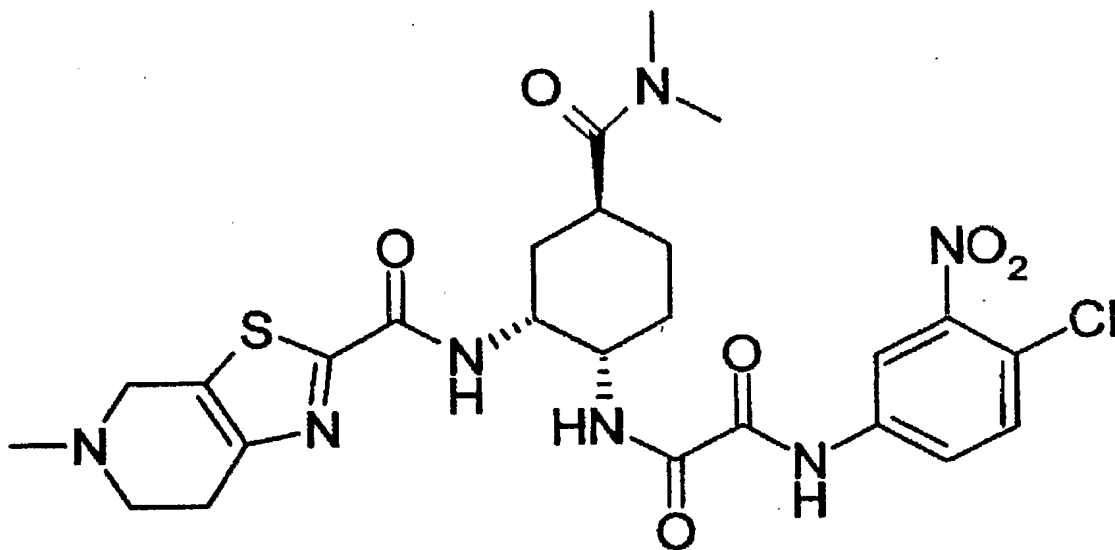


参考例 97 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 399 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91–2.97 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.48 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.97–4.02 (1H, m), 4.40–4.46 (2H, m), 4.68 (1H, br. s), 8.64 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.02 (1H, s), 9.21 (1H, br. s), 10.91 (1H, br. s), 11.50 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 285] N^1 -(4-クロロ-3-ニトロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

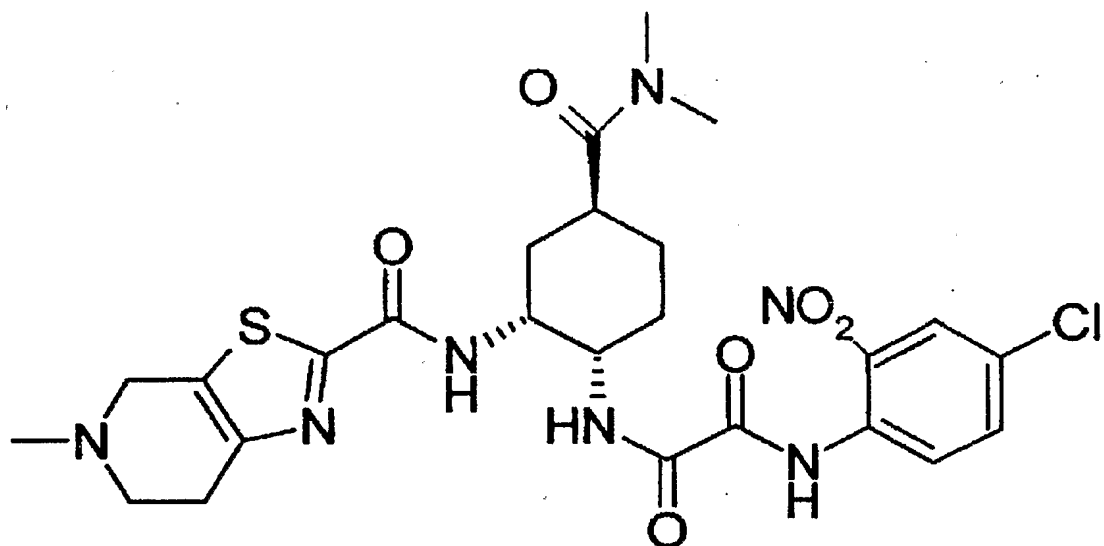


参考例 97 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 400 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.53 (1H, m), 1.66–1.73 (3H, m), 1.97–2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.89–3.05 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.55 (2H, br. s), 4.00 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.52 (2H, br. s), 7.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.07 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 11.24 (1H, s), 11.58 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

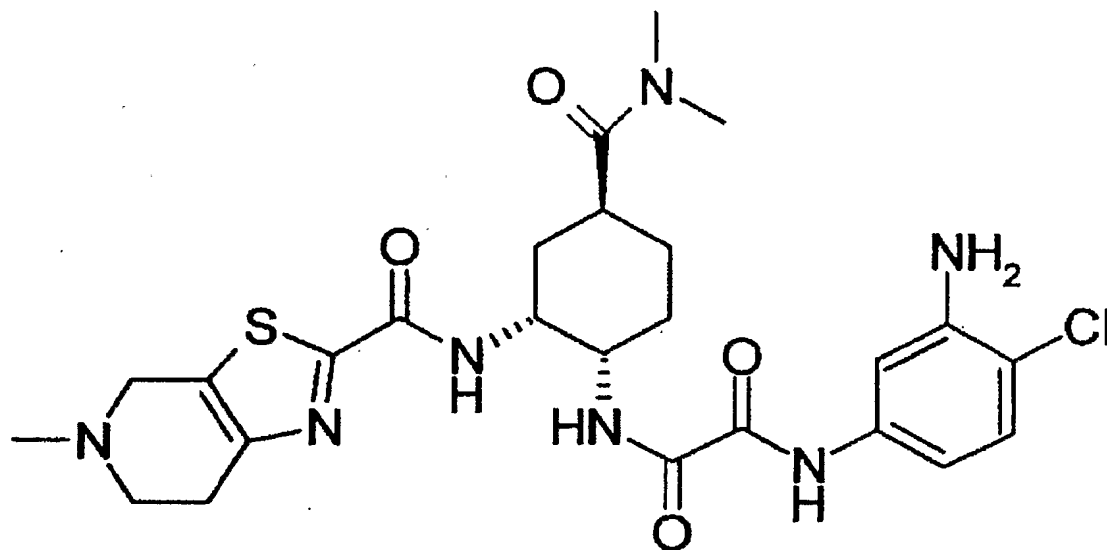
[実施例 286] N^1 -(4-クロロ-2-ニトロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 401 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.66–1.77 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90–2.93 (7H, m), 3.17–3.28 (2H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.46 (1H, br. s), 4.68 (1H, br. s), 7.89 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.20–8.21 (2H, m), 8.73 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 9.28 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s), 11.56 (1H, s). $\text{MS (FAB)} m/z$: 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 287] N^1 -(3-アミノ-4-クロロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



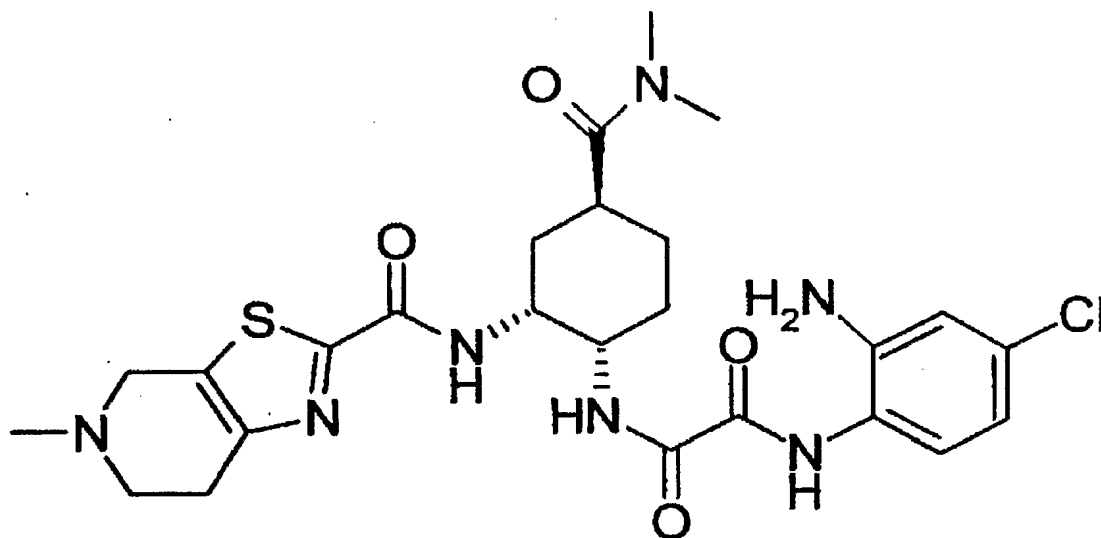
実施例 285 で得た化合物 (236 mg) をエタノール (25 ml) に溶かし、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で 17 時間攪拌した。その後触媒量のラネーニッケルを追加し、さらに 7 時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 23 : 2) で精製し、淡黄色固体 (101 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (360 μ l) を加えた。溶媒を減圧下に留去し、残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下した。生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.53 (1H, m), 1.66–1.73 (3H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.91–2.94 (7H, br. s), 3.11–3.19 (1H, m), 3.29 (1H, br. s), 3.48 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.95–4.02 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.68, 4.72 (1H, each br. s), 4.86 (2.5H, br. s), 6.98 (1H, dd, $J=8.5, 1.9\text{ Hz}$), 7.14 (1

H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.35, 7.38 (1H, each br. s), 8.72–8.77 (1H, m), [8.91 (d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.99 (d, $J=8.5\text{ Hz}$), 1H], 10.45, 10.47 (1H, each br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 562 ($M+H$)⁺.

[実施例 288] N^1 -(2-アミノ-4-クロロフェニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



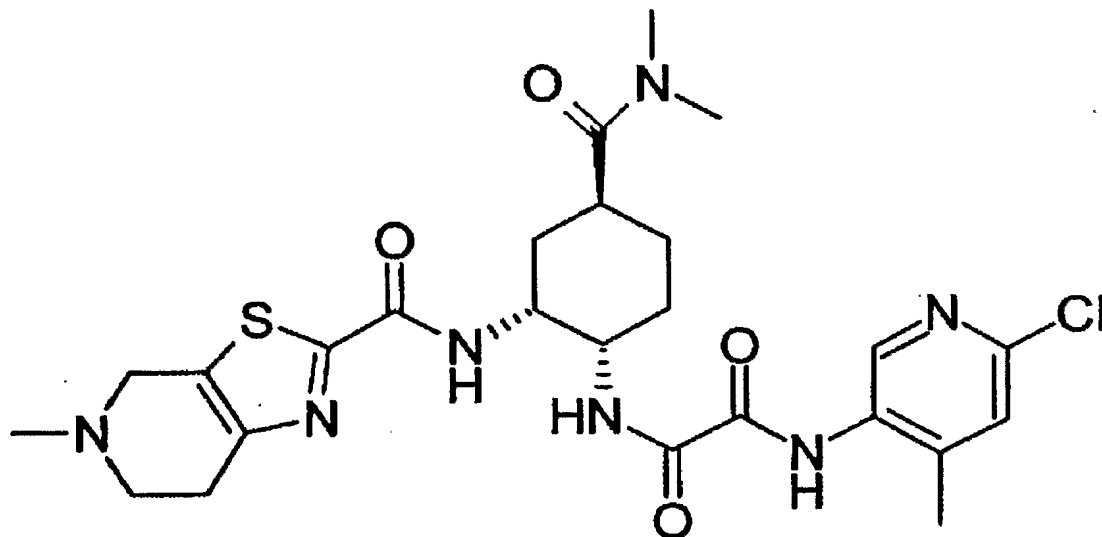
実施例 287に記載した方法と同様にして、実施例 286で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.77 (4H, m), 2.06–2.09 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (7H, br. s), 3.12–3.19 (1H, m), 3.26–3.28 (1H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.70 (1H, br. s), 4.00–4.44 (5.7H, m), 4.70, 4.74 (1H, each br. s), 6.63–6.

6.6 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.18–7.21 (1H, m), 8.77–8.81 (1H, m), [8.97 (d, $J=7.8$ Hz), 9.06 (d, $J=8.1$ Hz), 1H], 9.98 (1H, s), 11.60 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 562 ($M+H$)⁺.

[実施例 289] N¹-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



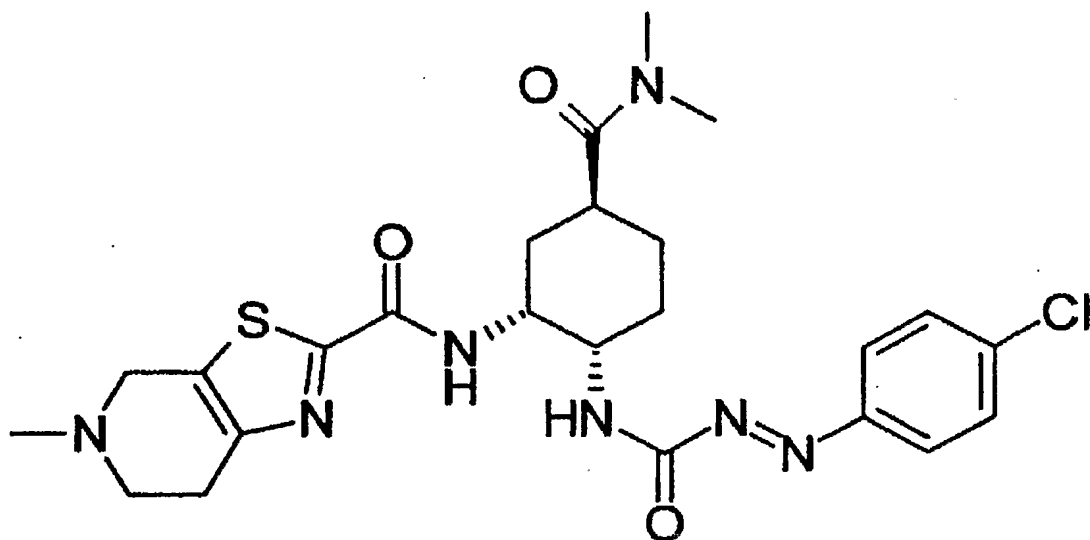
実施例 199に記載した方法と同様にして、参考例 270で得た化合物と参考例 402で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.45–1.54 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.89–2.93 (7H, m), 3.19 (2H, br. s), 3.54 (2H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m)

), 4.40–4.42 (1H, m), 4.50 (2H, br. s), 7.49 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 9.09 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 10.48 (1H, s), 11.40 (0.9H, br. s).

MS (FAB) m/z : 562 ($M+H$)⁺.

[実施例290] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({[(E)-2-(4-クロロフェニル)ジアゼニル]カルボニル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



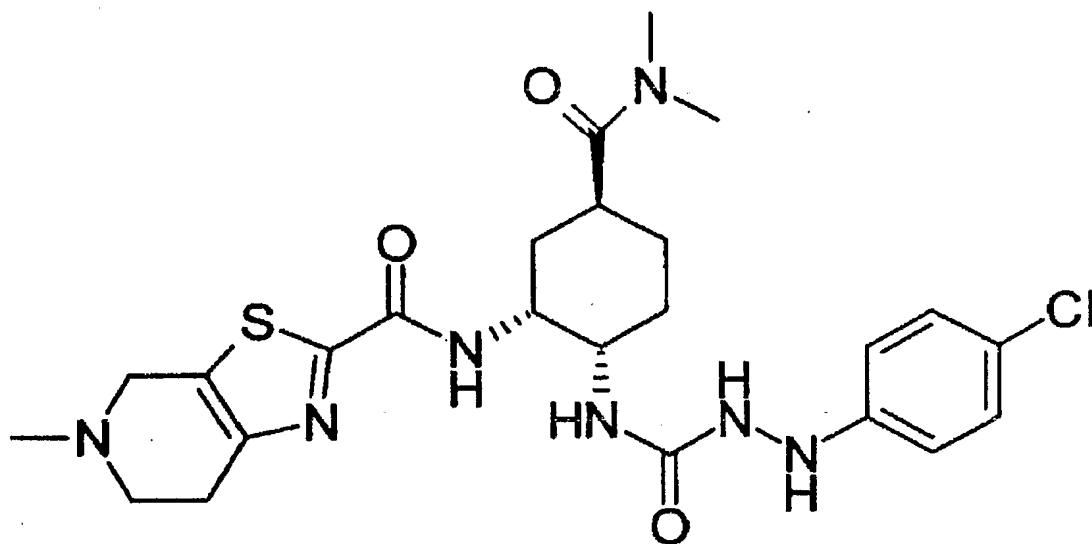
参考例252で得た化合物(700mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に10%パラジウム炭素(200mg)を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で2日間攪拌後、濾過し、濾液を濃縮して得られたアミンのN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液に参考例405で得た化合物(470mg)を加え、95℃にて18時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び塩化メチレン(30ml)を加え、分液後、水層を塩化メチレン(2×20ml)で抽出した。有機層を合わせて無水

硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１２：１）を用いて精製し、１規定塩酸で処理することにより、標題化合物（１００ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : １．４０－１．６０（１Ｈ，ｍ），１．６５－２．０５（５Ｈ，ｍ），２．８０（３Ｈ，ｓ），２．９１（３Ｈ，ｓ），２．９９（３Ｈ，ｓ），３．００－３．２０（２Ｈ，ｍ），３．２０－３．３２（１Ｈ，ｍ），３．４３（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．６９（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．９５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．４５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．６０－４．８０（２Ｈ，ｍ），７．６８（２Ｈ，ｄ， $J=8.7\text{ Hz}$ ），７．８３（２Ｈ，ｄ， $J=8.7\text{ Hz}$ ），８．４１（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），８．６８（１Ｈ，ｄ， $J=7.6\text{ Hz}$ ），１１．４０－１１．８０（１Ｈ，ｂｒ）．

$\text{MS (ESI)} m/z$: ５３２ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ．

〔実施例２９１〕 $\text{N}-\{ (1\text{R}, 2\text{S}, 5\text{S})-2-(\{ [2-(4\text{-クロロフェニル})\text{ヒドラジノ}] \text{カルボニル}\} \text{アミノ})-5-[(\text{ジメチルアミノ}) \text{カルボニル}] \text{シクロヘキシル}\}-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}] \text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$ 塩酸塩

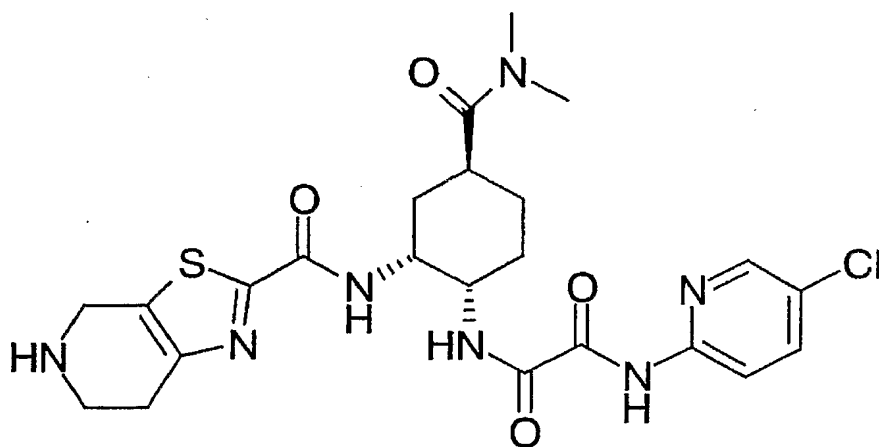


実施例 290 に記載した反応において、反応条件を 40℃ で 3 日間攪拌の条件に変更することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.50 (1H, m), 1.50–1.80 (3H, m), 1.80–1.97 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80–3.05 (2H, m), 2.91 (6H, s), 3.05–3.30 (2H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.30–4.50 (2H, m), 4.72 (1H, t, $J=12.8\text{ Hz}$), 6.40–6.60 (2H, m), 6.55–6.70 (2H, m), 6.95–7.20 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 8.48–8.65 (1H, m), 11.48–11.80 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 292] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



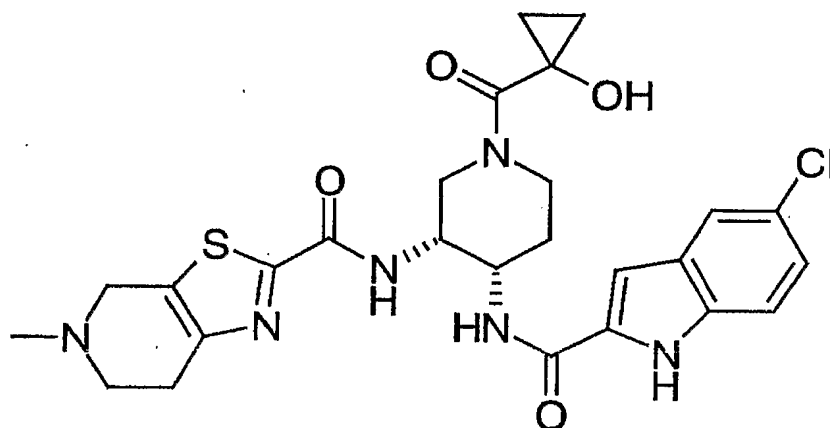
実施例 17 に記載された方法と同様にして、参考例 34 で得た化合物と、参考例 420 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60

-1. 80 (3H, m), 1. 95-2. 10 (2H, m), 2. 78 (3H, s), 2. 85-3. 00 (4H, m), 3. 11 (2H, br s), 3. 40-3. 55 (2H, m), 3. 95-4. 07 (1H, m), 4. 37-4. 45 (1H, m), 4. 48 (2H, br s), 8. 00-8. 01 (2H, m), 8. 10 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8. 43-8. 47 (1H, m), 9. 16 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9. 43 (2H, br s), 10. 27 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 534 ($M+H$)⁺.

[実施例293] N-{(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



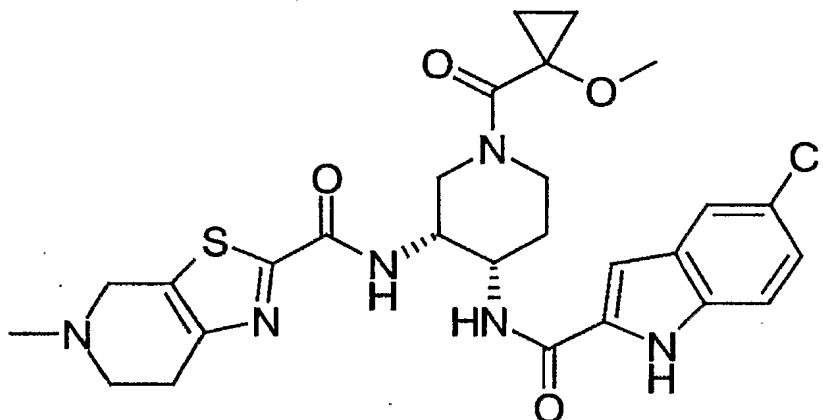
実施例150に記載された方法と同様にして、実施例118で得た化合物と1-ヒドロキシー-1-シクロプロパンカルボン酸を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0. 60-0. 90 (3H, br), 0. 92-1. 03 (1H, m), 1. 71-1. 84 (1H, m), 1. 85-2. 03 (1H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 00-3. 80 (7H, m),

4.05–4.80 (5H, m), 6.28–6.42 (1H, br), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.14–8.29 (1H, br), 8.41 (1H, br d, $J=7.6$ Hz), 11.83 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 557 ($M+H$)⁺.

[実施例 294] N-{(3R*, 4S*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

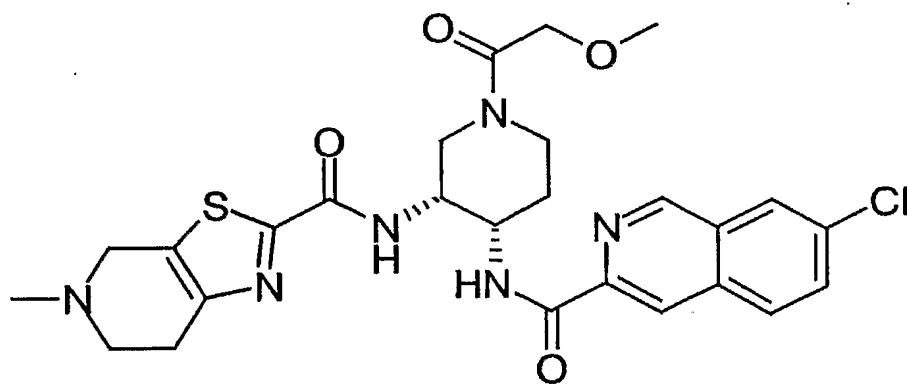


実施例 150に記載された方法と同様にして、実施例 118で得た化合物と参考例 409で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.65–1.05 (4H, m), 1.74–1.88 (1H, m), 1.92–2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.80 (10H, m), 4.05–4.83 (6H, m), 7.08 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=2.0$ Hz),

8.08–8.30 (1H, br), 8.41 (1H, br d, $J=7.8$ Hz), 10.60–10.80 (0.5H, br), 10.85–11.05 (0.5H, br), 11.84 (1H, s).

[実施例295] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

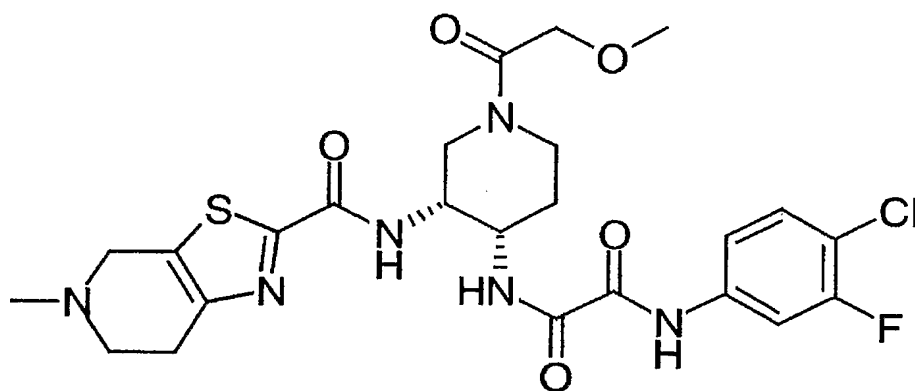


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例410で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.80 (1H, m), 2.13–2.38 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.87 (10H, m), 3.89–4.10 (2H, m), 4.15–4.58 (4H, m), 4.60–4.78 (1H, m), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70–8.95 (1H, m), 9.05–9.29 (1H, m), 9.36 (1H, s), 11.20–11.40 (0.5H, br), 11.45–11.65 (0.5H, br).

MS (ESI) m/z : 557 ($M+H$) $^+$.

[実施例 296] N^1 -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)- N^2 -((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩



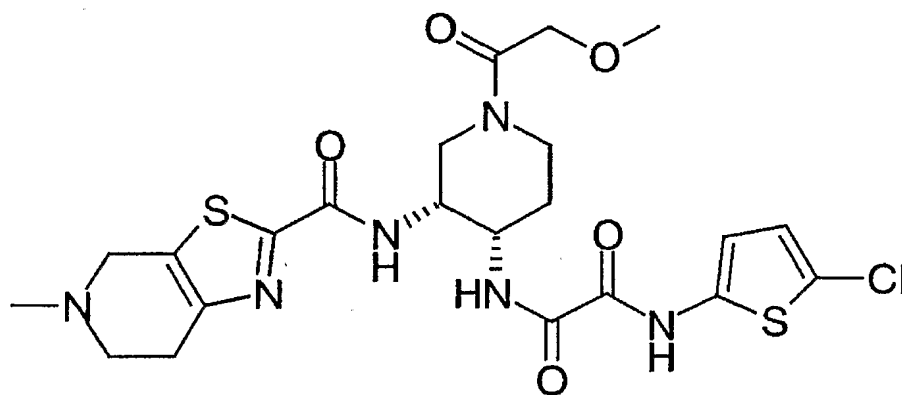
実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 411 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.72 (1H, m), 1.98–2.21 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.52 (9H, m), 3.56–4.05 (3H, m), 4.08–4.50 (4H, m), 4.60–4.78 (1H, br), 7.56 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=8.8, 2.3\text{ Hz}$), 8.50–8.72 (1H, m), 9.15–9.35 (1H, m), 11.02 (1H, s), 11.15–11.33 (0.5H, br), 11.35–11.50 (0.5H, br).

MS (FAB) m/z : 567 ($M+H$) $^+$.

[実施例 297] N^1 -(5-クロロ-2-チエニル)- N^2 -((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}

ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

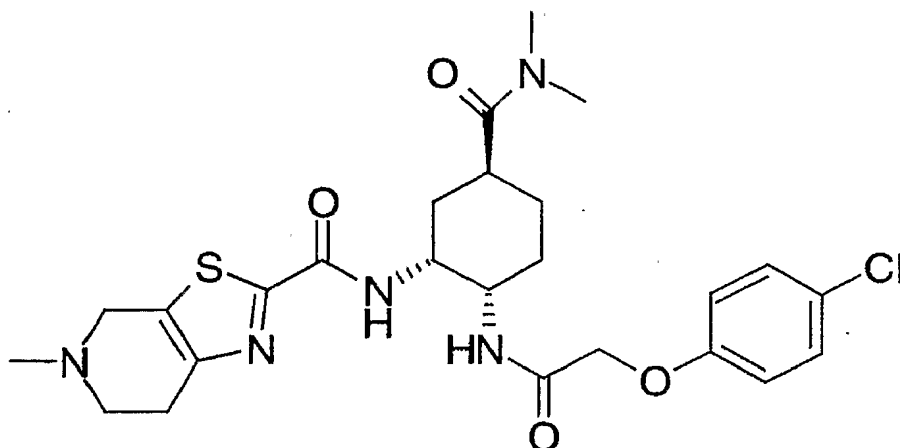


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 412 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.73 (1H, m), 1.96–2.19 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.04–3.54 (9H, m), 3.60–4.05 (3H, m), 4.07–4.34 (3H, m), 4.35–4.54 (1H, br), 4.60–4.80 (1H, br), 6.89 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.48–8.70 (1H, m), 9.18–9.40 (1H, m), 12.31 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 555 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 298] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロフェノキシ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

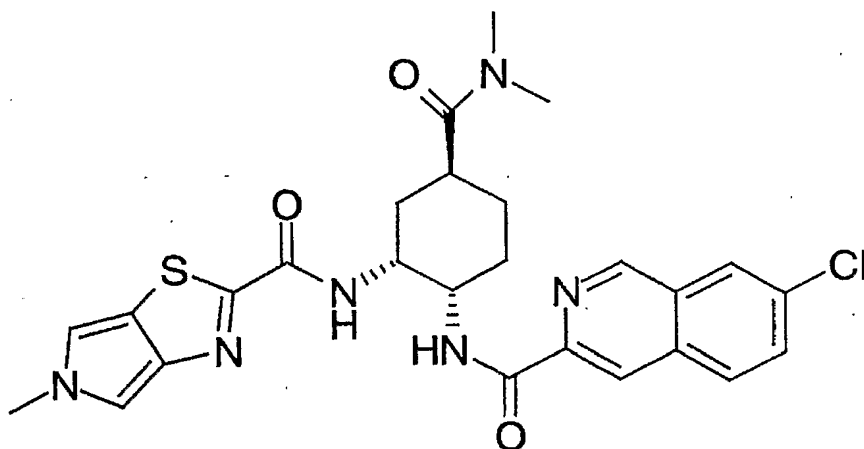


実施例 2 2 3 に記載された方法と同様にして、参考例 2 5 2 で得た化合物を還元し、p-クロロフェノキシ酢酸と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.47 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98–3.10 (1H, m), 3.10–3.80 (3H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 4.35–4.50 (4H, m), 4.50–4.80 (1H, br), 6.85 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.15–7.35 (1H, br), 7.88–8.03 (1H, br), 8.46 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.30–11.65 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 534 ($M+H$) $^+$.

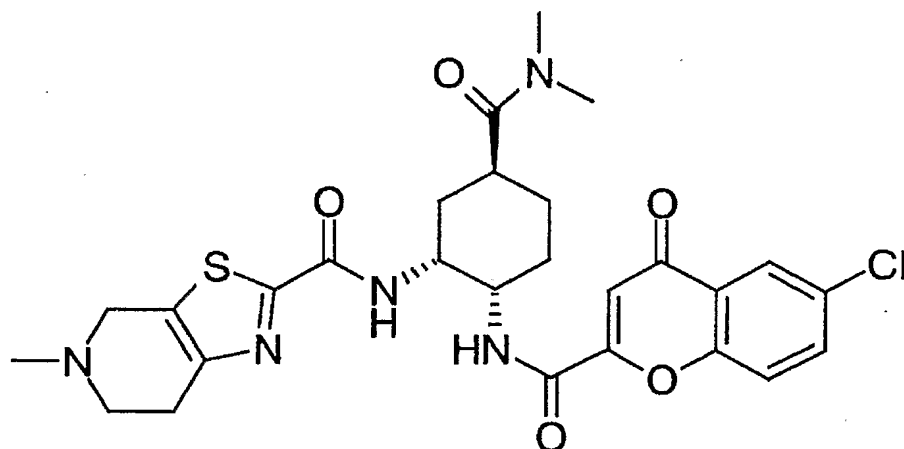
[実施例 2 9 9] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩



参考例 4 1 3 で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と、参考例 1 4 6 で得た化合物を酸処理して脱保護した化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00–1.11 (2H, m), 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.85 (1H, m), 1.95–2.06 (1H, m), 2.10–2.24 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.87–3.02 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.16–4.27 (1H, m), 4.45–4.56 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.87 (1H, br d, $J=8.3$ Hz), 8.24 (1H, br d, $J=8.8$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.85 (1H, br d, $J=7.6$ Hz), 9.01 (1H, br d, $J=7.8$ Hz), 9.28 (1H, s). MS (ESI) m/z : 539 ($M+H$) $^+$.

[実施例 300] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[(6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

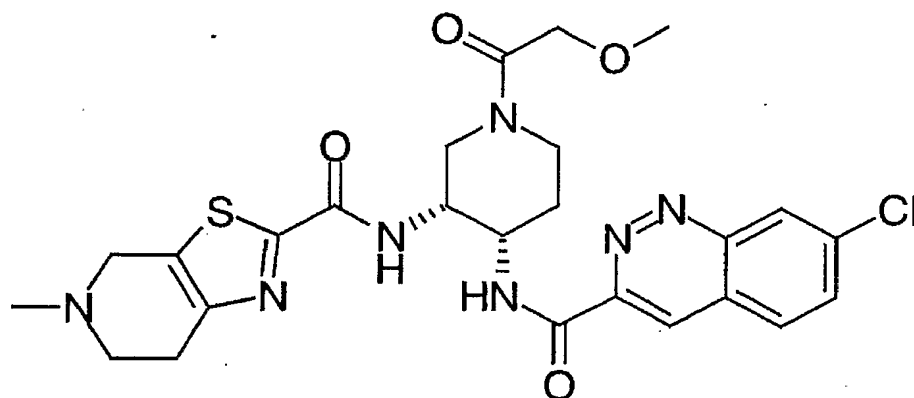


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 417 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.53 (1H, m), 1.67–2.04 (5H, m); 2.40–2.53 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09–3.22 (3H, m), 3.66–3.77 (1H, m), 4.01–4.10 (1H, m), 4.34–4.49 (1H, m), 4.58–4.76 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.59–7.70 (1H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.52–8.60 (1H, m), 8.80–8.90 (1H, m), 11.10–11.25 (0.5H, br), 11.40–11.55 (0.5H, br).

MS (ESI) m/z : 572 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 301] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-シンノリンカルボキサミド 塩酸塩



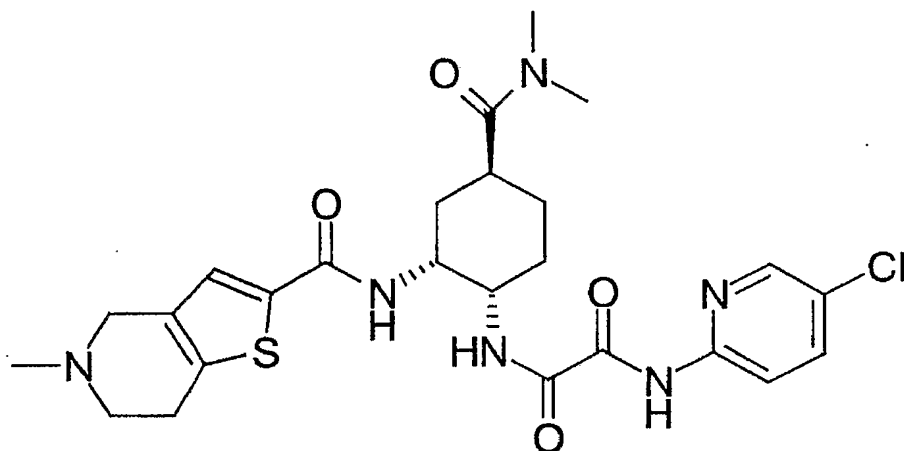
実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 418 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–1.80 (1H, m), 1.85–2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22–3.82 (7H, m), 3.88–4.80 (5H, m), 7.

0.9 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.29 (1H, br s), 8.40–8.50 (1H, m), 11.20–11.50 (1H, br m), 11.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 302] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

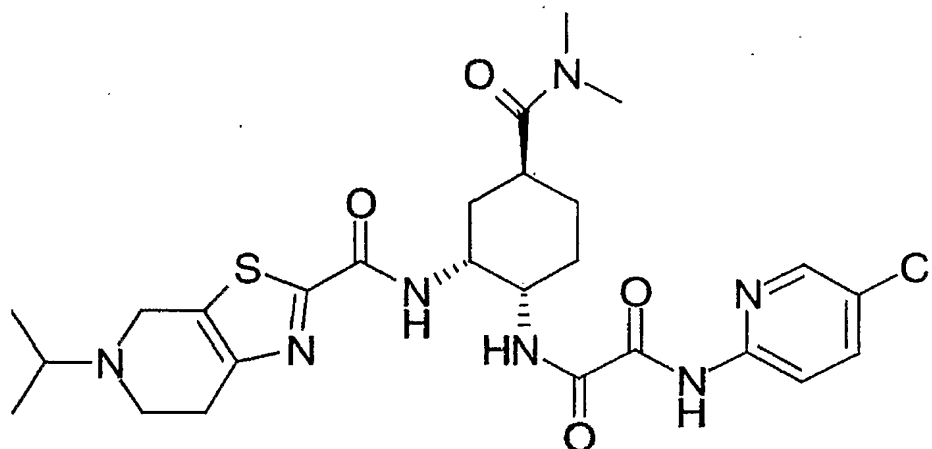


参考例 4 2 1 で得た化合物を塩酸を用いて脱保護し、実施例 1 8 に記載された方法と同様にして、メチル化した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 42–1. 58 (1H, m), 1. 59–1. 80 (3H, m), 1. 83–1. 95 (1H, m), 1. 97–2. 10 (1H, m), 2. 78 (3H, s), 2. 89 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 3. 00–3. 10 (1H, m), 3. 10–3. 20 (2H, m), 3. 45–3. 80 (1H, m), 3. 90–4. 00 (2H, m), 4. 00–4. 50 (3H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 95–8. 05 (3H, m), 8. 44 (1H, t, $J=1. 6\text{ Hz}$), 8. 90 (1H, d, $J=8. 6\text{ Hz}$), 10. 25 (1H, s), 11. 12 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 0 3] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-2-{ [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

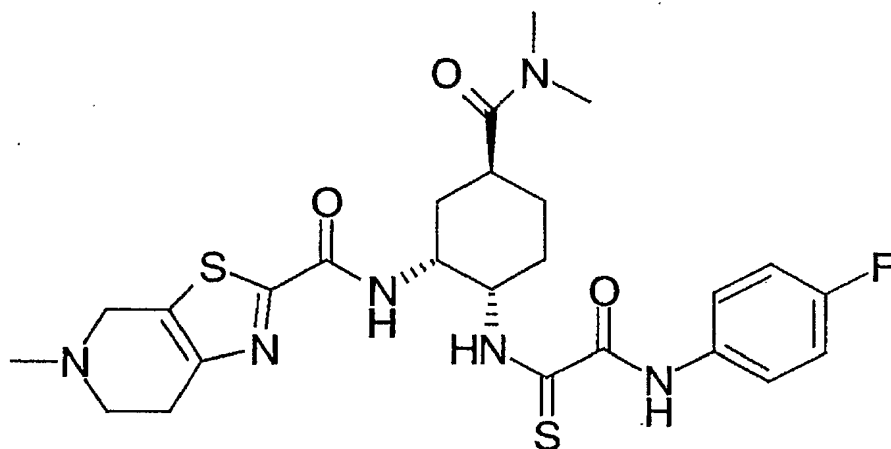


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 148 で得た化合物と参考例 420 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.40 (6H, m), 1.38–1.58 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.95–2.13 (2H, m), 2.40–2.65 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87–3.55 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.60–3.82 (2H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.37–4.55 (2H, m), 4.55–4.72 (1H, m), 7.94–8.10 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.64–8.77 (1H, m), 9.12 (1/2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.24 (1/2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 10.22 (1/2H, s), 10.26 (1/2H, s), 11.25 (1/2H, br s), 11.44 (1/2H, br s).

MS (FAB) m/z : 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 304] N-((1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

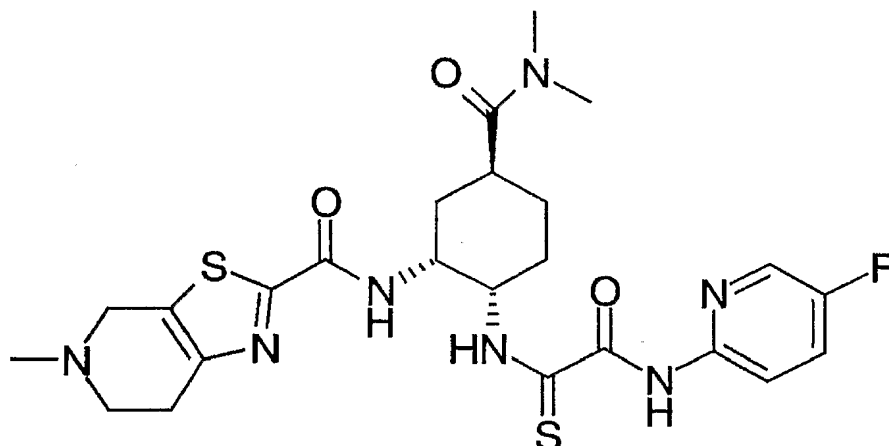


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 424 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.60–4.80 (2H, m), 7.20 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (2H, dd, $J=9.0, 5.1\text{ Hz}$), 8.80 (1H, br), 10.42 (1H, s), 10.93 (1H, br), 11.28 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 547 ($M+H$) $^+$.

[実施例 305] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

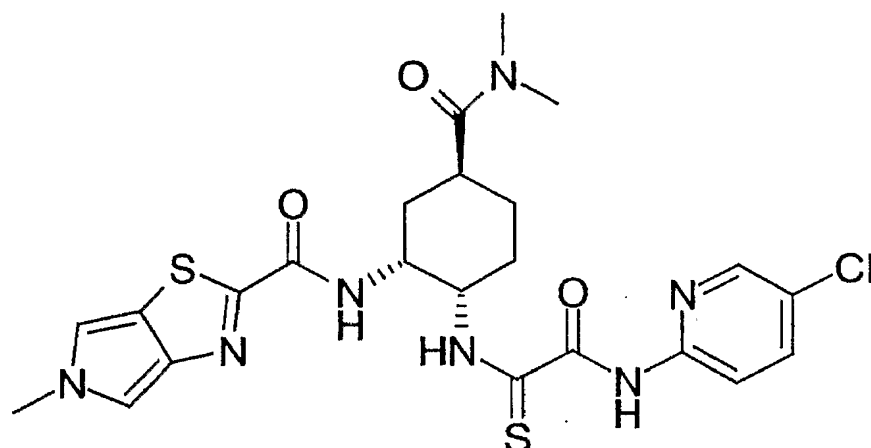


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 427 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.64–1.87 (3H, m), 2.00 (1H, br s), 2.17–2.34 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.68 (1H, br s), 4.44 (1H, br s), 4.45–4.56 (1H, m), 4.60–4.73 (2H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 8.08 (1H, dd, $J=9.1, 3.9\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 10.49 (1H, s), 11.07 (1H, br s), 11.69 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 548 ($M+H$) $^+$.

[実施例 306] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボキサミド

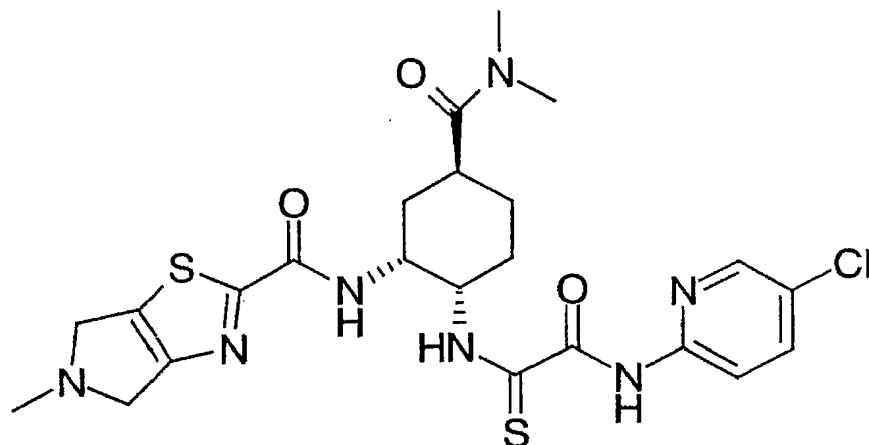


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 428 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 293 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.58 (1H, m), 1.63–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (2H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.96–3.10 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.48–4.58 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 10.57 (1H, s), 11.13 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 307] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

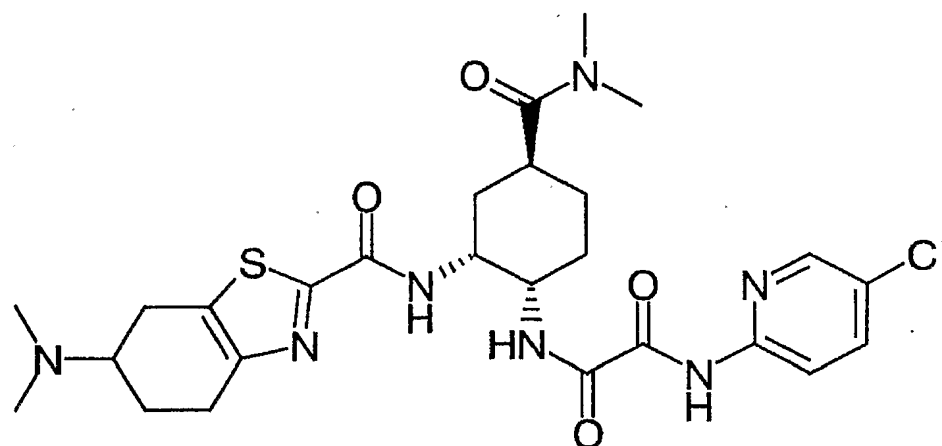


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 428 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、アルゴン雰囲気下にて、参考例 293 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–1.58 (1H, m), 1.65–1.87 (3H, m), 1.97–2.10 (1H, m), 2.17–2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98–3.10 (1H, m), 3.07 (3H, s), 4.30–5.00 (6H, m), 8.00–8.10 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.79 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 11.04 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 12.24 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 550 ($M+H$) $^+$.

[実施例 308] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({[6-(ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド

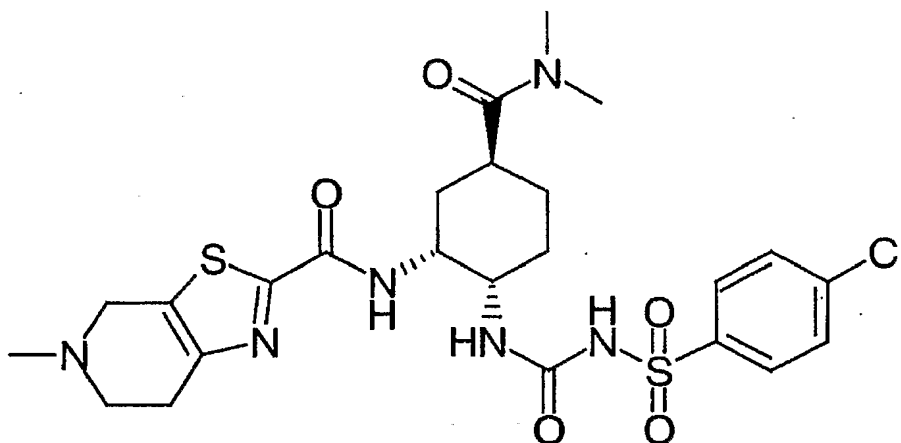


参考例 431 で得た化合物を塩酸で処理して脱保護後、実施例 18 に記載された方法と同様にしてメチル化し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–1.58 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.90–2.12 (3H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.70–3.00 (11H, m), 2.92 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.25–3.45 (1H, m), 3.63–3.80 (1H, m), 3.88–4.02 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.42–8.55 (1H, m), 8.60–8.68 (1H, m), 8.93 (1H, dd, $J=14.5, 8.2\text{ Hz}$), 9.19 (1H, dd, $J=17.7, 8.2\text{ Hz}$), 10.28 (1H, s), 10.91 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 576 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 309] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニルアミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



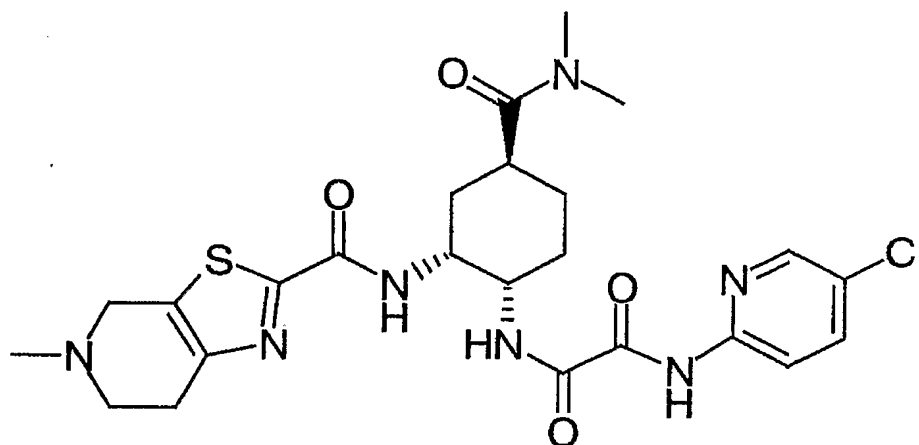
参考例 253 で得た化合物 (328.0 mg) の塩化メチレン (1.0 ml) 溶液にイソシアン酸 4-クロロフェニルスルホニル エステル (148 μ l) を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を分取用シリカゲル薄層カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝9：1) にて精製した。得られた生成物をエタノール (2 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.25 ml) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (104.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.25–1.45 (1H, m), 1.45–1.80 (5H, m), 2.76 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.00–3.80 (6H, m), 4.35–4.85 (3H, m), 6.53 (1H, br s), 7.66 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.50–8.82 (1H, m), 10.64 (1H, br s), 11.10–11.80 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 310] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カ

ルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

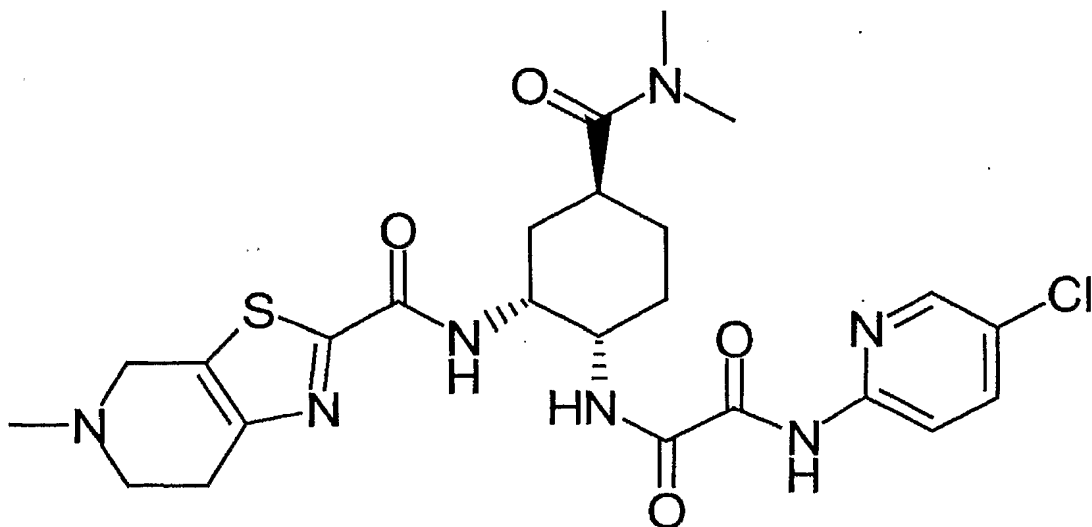


実施例 2 の方法と同様にして、参考例 4 3 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60–1. 98 (3H, m), 2. 00–2. 16 (3H, m), 2. 52 (3H, s), 2. 78–2. 90 (3H, m), 2. 92–2. 98 (2H, m), 2. 95 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 3. 69 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3. 75 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 4. 07–4. 15 (1H, m), 4. 66–4. 72 (1H, m), 7. 40 (1H, d, $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$), 7. 68 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8. 03 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8. 16 (1H, dd, $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$), 8. 30 (1H, dd, $J=2.4, 0.6\text{ Hz}$), 9. 72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 1 1] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((1S, 2R, 4S) -4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド p-トルエンスルホン酸塩 1水和物



実施例 310 で得た化合物 6. 2 g を塩化メチレン (120 ml) に溶解し、1 mol/L p-トルエンスルホン酸-エタノール溶液 (11.28 ml) を加え、溶媒を留去した。残渣に 15% 含水エタノール (95 ml) を加え、60℃にて攪拌し、溶解した。その後、室温まで冷却し、1日攪拌した。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄後、室温にて2時間減圧乾燥し、標題化合物 (7.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.54 (1H, m), 1.66–1.78 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.91–3.02 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.13–3.24 (2H, m), 3.46–3.82 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 9.10–9.28 (1H, br), 10.18 (1H, br), 10.29 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}^+$)

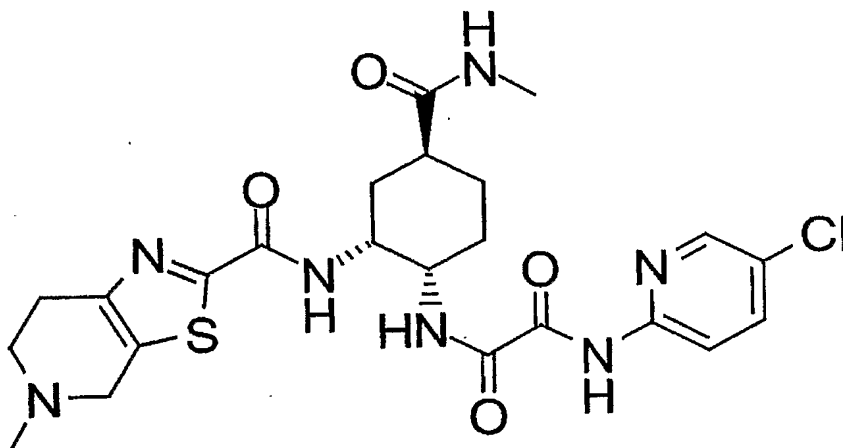
元素分析：C₂₄H₃₀ClN₇O₄S · C₇H₈O₃S · H₂O

理論値：C；50.43，H；5.46，N；13.28，Cl；4.80，S；8.69

実測値：C；50.25，H；5.36，N；13.32，Cl；4.93，S；8.79

mp（分解）：245～248℃。

[実施例312] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

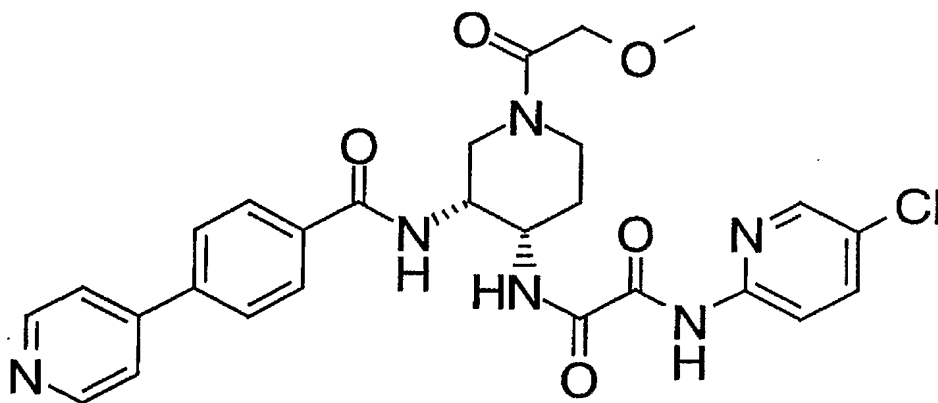


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例437で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：1.48-1.61 (1H, m), 1.61-1.74 (2H, m), 1.74-1.82 (1H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 2.53 (3H, d, J=4.2 Hz), 2.92 (3H, s), 3.10-3.40 (4H, br), 3.

4.0–3.80 (1H, br), 3.97–4.05 (1H, m), 4.28–4.34 (1H, m), 4.34–4.80 (1H, br), 7.70–7.78 (1H, m), 7.97–8.07 (2H, m), 8.43–8.50 (1H, m), 8.49 (1H, br. s), 9.27 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.26 (1H, br. s), 11.48 (1H, br. s). MS (ESI) m/z : 534 [$(M+H)^+$, $C1^{35}$], 535 [$(M+H)^+$, $C1^{37}$].

[実施例 313] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩



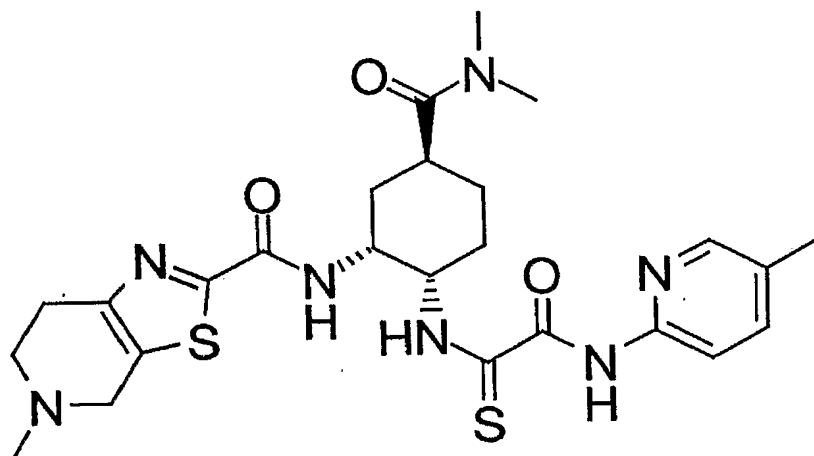
実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 368 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 237 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62–1.75 (1H, m), 2.00–2.20 (1H, m), 2.80–4.40 (11H, m), 7.90–8.00 (4H, m), 8.05–8.13 (2H, m), 8.14–8.43 (3H, m), 8.40–8.45 (1H, m), 8.87–9.04 (3H, m), 10.20–10.50 (2H, br).

MS (FAB) m/z : 551 [$(M+H)^+$, $C1^{35}$], 553 [$(M+H)^+$,

C 1³⁷].

[実施例 314] N- { (1R, 2S, 5S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ 2 - [(5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ) シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

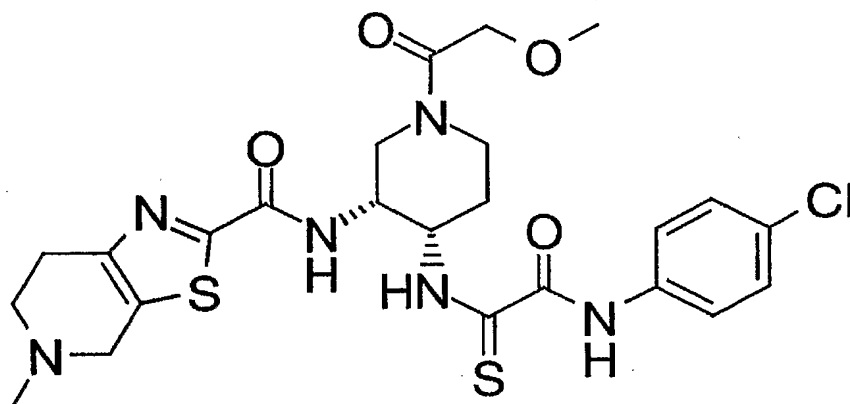


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 440 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.45-1.60 (1H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95-3.10 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.15-3.30 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.50-3.80 (1H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 4.60-4.80 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.23 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=7.3 Hz), 10.38 (1H, s), 11.06 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.49 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 544 ($M+H$)⁺.

[実施例 315] N-[(3R, 4S)-4-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

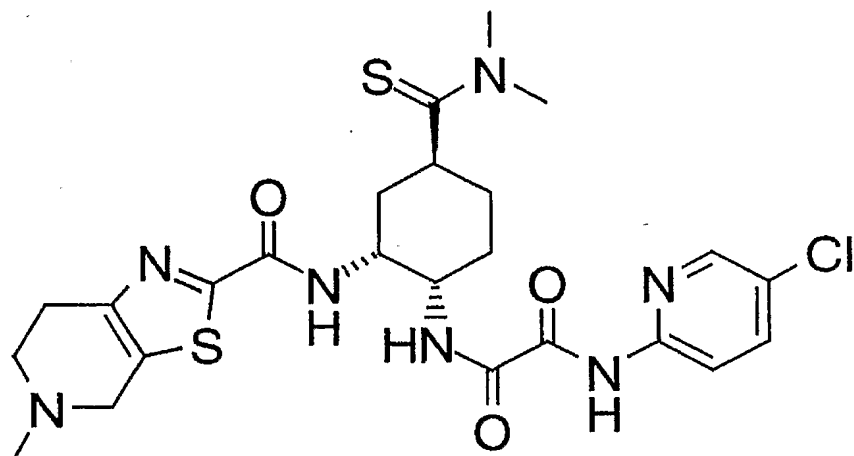


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 441 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.71-1.82 (1H, m), 2.18-2.44 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-4.85 (17H, m), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.48-8.73 (1H, m), 10.48 (1H, br. s), 10.90-11.06 (1H, m), 11.45-11.90 (1H, br).
MS (ESI) m/z : 565 [$(M+H)$ ⁺, Cl³⁵], 567 [$(M+H)$ ⁺, Cl³⁷].

[実施例 316] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル

カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

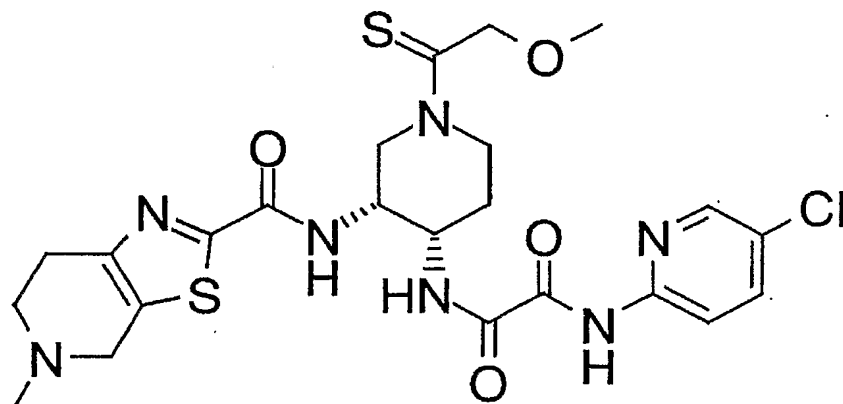


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 4 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物を縮合し、塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 6 6–2. 1 5 (6H, m), 2. 9 3 (3H, s), 3. 1 5–3. 4 0 (9H, m), 3. 4 9 (1H, br. s), 3. 7 1 (1H, br. s), 3. 9 7–4. 0 1 (1H, m), 4. 4 2 (2H, br. s), 4. 7 0 (1H, br. s), 8. 0 1 (2H, br. s), 8. 4 6 (1H, br. s), 8. 7 8 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 9. 2 4 (1H, br. s), 10. 2 8 (1H, s), 11. 2 9 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 5 6 4 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{35}$], 5 6 6 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{37}$].

[実施例 3 1 7] N^1 –(5–クロロピリジン–2–イル)– N^2 –((3R, 4S)–1–(2–メトキシエタンチオイル)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)エタンジアミド 塩酸塩

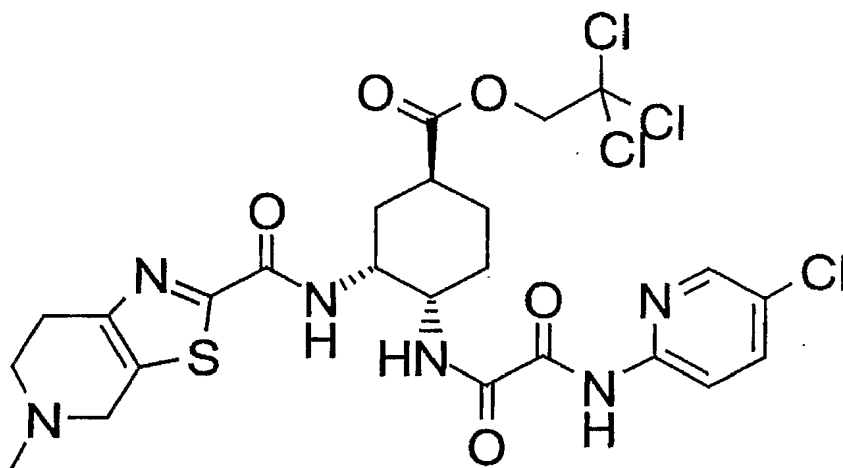


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 448 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.74–1.85 (1H, m), 2.13–2.35 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95–3.98 (9H, m), 4.05–5.33 (8H, m), 7.95–8.06 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.48–8.73 (1H, br), 9.29–9.45 (1H, br), 10.21–10.34 (1H, br), 11.45–11.90 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 566 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{35}$], 568 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}1^{37}$].

[実施例 318] (1S, 3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2–トリクロロエチル エステル



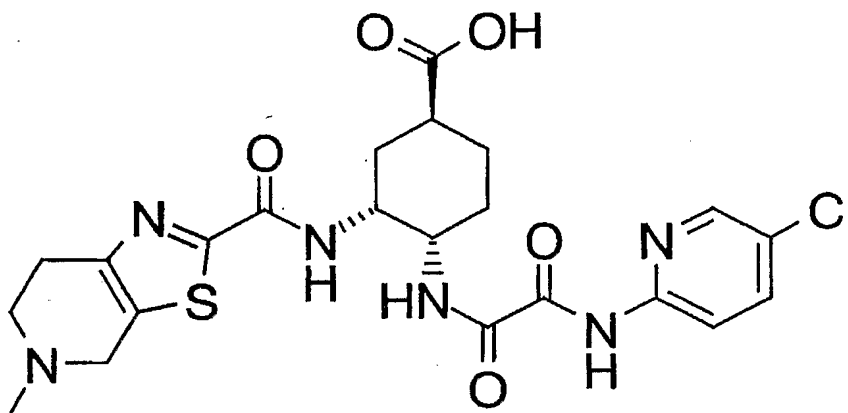
実施例 219 に記載された方法と同様にして参考例 453 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–1.87 (2H, m), 2.04–2.15 (2H, m), 2.21–2.32 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.73–2.89 (3H, m), 2.92–2.98 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 4.08–4.16 (1H, m), 4.66–4.71 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 651 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $3\times\text{Cl}^{35}$], 653 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $2\times\text{Cl}^{35}$, Cl^{37}], 655 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Cl^{35} , $2\times\text{Cl}^{37}$].

[実施例 319] (1S, 3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)}

カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸



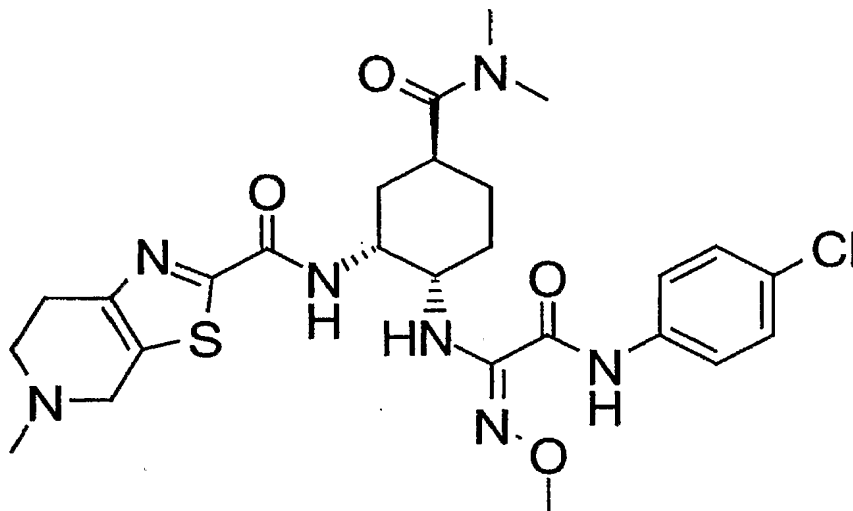
実施例 318 で得た化合物 (475 mg) を、テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、この溶液に亜鉛 (2.85 g) および酢酸 (5.7 ml) を順次加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液にセライト 545 (2.85 g) を加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に塩化メチレンを加えて攪拌しながら 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性を pH 7 にした。有機層を分離したあと、水層に飽和食塩水 (50 ml) 加えて塩化メチレン (10 × 50 ml) で抽出した。得られた有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 95 : 5 → 9 : 1 → 4 : 1) で精製して標題化合物 (140 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.80 (3H, m), 1.84–1.95 (1H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.40–2.50 (1H, m), 2.67–2.80 (2H, m), 2.80–2.95 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.03 (1H, br. s), 4.33 (1H, br. s), 7.97–8.10 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 9.19 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.27 (1H, b

r. s) .

MS (FAB) m/z : 521 [(M+H)⁺, ³⁵C1] , 523 [(M+H)⁺, ³⁷C1] .

[実施例320] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロアニリン) - 1-メトキシイミノ-2-オキソエチル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



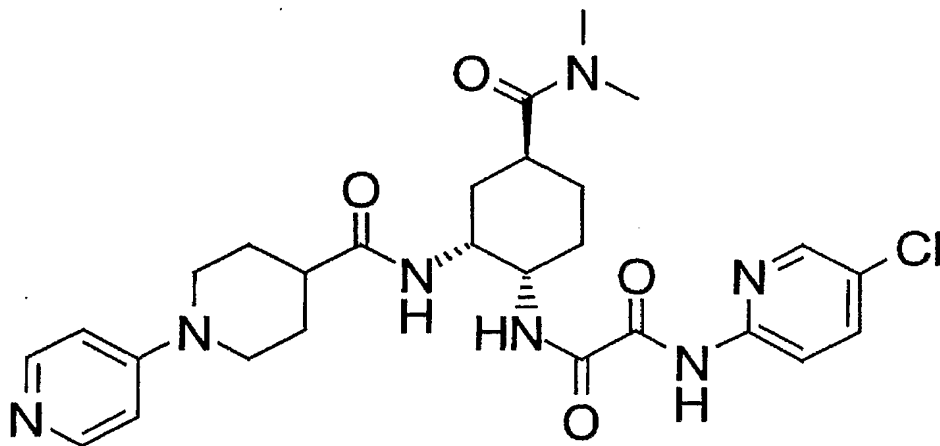
参考例142に記載された方法と同様にして、参考例454で得た化合物のエステルを加水分解後、参考例143に記載された方法と同様にして4-クロロアニリンと縮合し、塩酸処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30-1.17 (1H, m) , 1.50-1.62 (1H, m) , 1.62-1.75 (2H, m) , 1.85-2.00 (2H, m) , 2.76 (3H, s) , 2.93 (6H, br. s) , 3.00-3.10 (1H, m) , 3.18 (1H, br. s) , 3.27 (1H, br. s) , 3.49 (1H, br. s) , 3.71 (1H, br. s) , 3.76 (3H, s) , 3.93 (1H, br. s) , 4.35-4.50 (2H, m) , 4.66-4.77 (1H, m) , 6.09 (0.5H, d, J=7.8 Hz)

z), 6.19 (0.5H, d, $J=7.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.70–8.79 (1H, m), 10.28 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 11.53 (0.5H, br. s), 11.45 (0.5H, br. s).

MS (FAB) m/z : 576 [(M+H)⁺, ³⁵C1], 578 [(M+H)⁺, ³⁷C1].

[実施例321] N¹–(5–クロロピリジン–2–イル)–N²–[(1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–({[1–(ピリジン–4–イル)ピペリジン–4–イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩



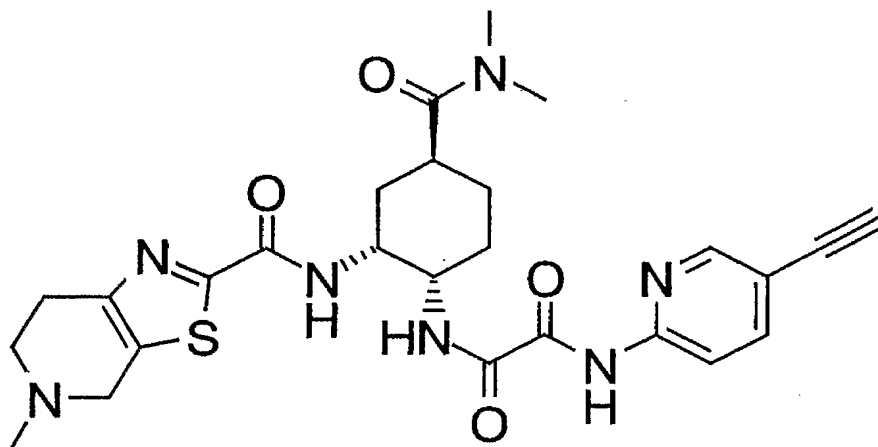
実施例2に記載された方法と同様にして、参考例420で得た化合物と1–(ピリジン–4–イル)ピペリジン–4–カルボン酸(WO96/10022)を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H–NMR (DMSO–d₆) δ : 1.35–1.49 (1H, m), 1.49–1.78 (6H, m), 1.78–1.98 (3H, m), 2.75–2.90 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.03–3.14 (1H, m), 3.14–3.28 (2H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 4.13–4.30 (3H, m), 7.18 (2H, d, $J=7.3$

Hz), 7.99 (2H, s), 8.10–8.23 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 10.19 (1H, s), 13.73 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 556 [(M+H)⁺, ³⁵C1], 558 [(M+H)⁺, ³⁷C1].

[実施例322] N¹–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)–N²–(5–エチニルピリジン–2–イル)エタンジアミド



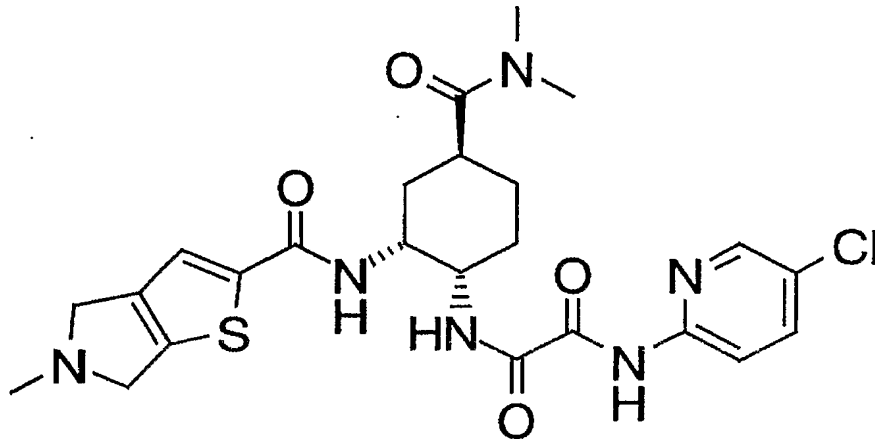
参考例455で得た化合物(348mg)をテトラヒドロフラン(14ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1規定テトラヒドロフラン溶液、628 μ l)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に活性炭(約1g)を加え脱色し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール＝93：7)により精製した。残渣を塩化メチレン(約1ml)に溶かし、ヘキサン(約10ml)を加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(116mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62–2.14 (8H, m), 2.52 (3

H, s), 2.79–2.95 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.19 (1H, s), [ABパターン 3.71 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 3.74 (1H, d, $J=15.5$ Hz)], 4.08–4.14 (1H, m), 4.66–4.69 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J=8.6, 2.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.75 (1H, s).

MS (ESI) m/z 538 ($M+H$)⁺.

[実施例323] N¹–(5–クロロピリジン–2–イル)–N²–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–5, 6–ジヒドロ–4H–チエノ[2, 3–c]ピロール–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



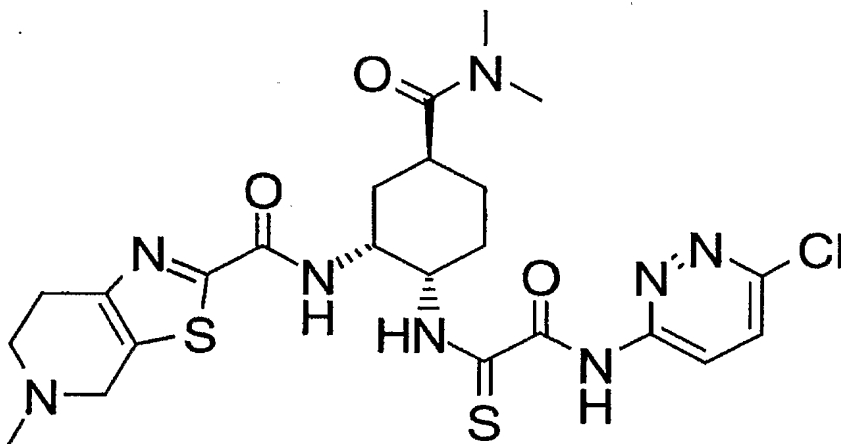
実施例191に記載した方法と同様にして参考例456で得た化合物を加水分解し、参考例420で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 1.80–2.15 (6H, m), 2.64 (3H, s), 2.76–2.79 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.84–3.86 (2H, m), 3.94–3.99 (3H, m), 4.58–4.59 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=6.3$ Hz)

), 7.31 (1H, s), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.3$ Hz), 8.15–8.18 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.72 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 533 [$(M+H)^+$, $C1^{35}$], 535 [$(M+H)^+$, $C1^{37}$].

[実施例324] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

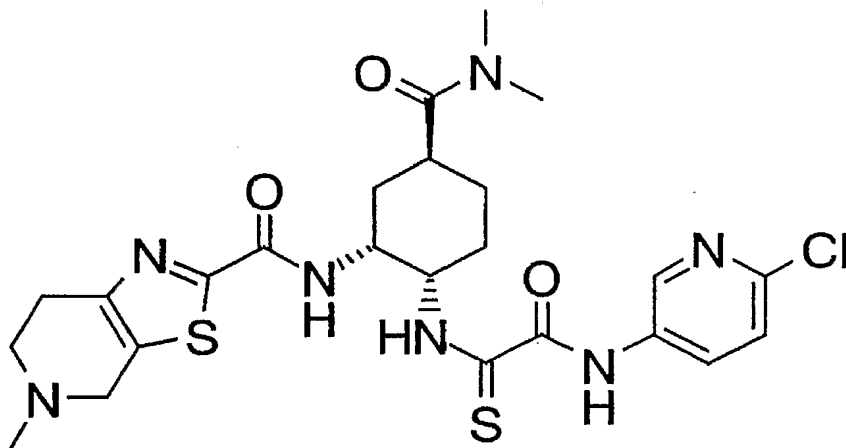


実施例3に記載された方法と同様にして、参考例460で得た化合物と参考例10で得た化合物を縮合し、塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.48–1.51 (1H, m), 1.71–1.79 (3H, m), 2.00 (1H, br. s), 2.20–2.23 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.05 (1H, br. s), 3.16–3.47 (3H, m), 3.69 (1H, br. s), 4.43 (1H, br. s), 4.53 (1H, br. s), 4.69 (2H, br. s), 7.97 (1H, d, $J=9.6$ Hz),

8.32 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 11.08 (2H, br. s), 11.61–11.75 (1H, m).
 MS (FAB) m/z : 565 [$(M+H)^+$, C_{13}^{35}], 567 [$(M+H)^+$, C_{13}^{37}].

[実施例325] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(6-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



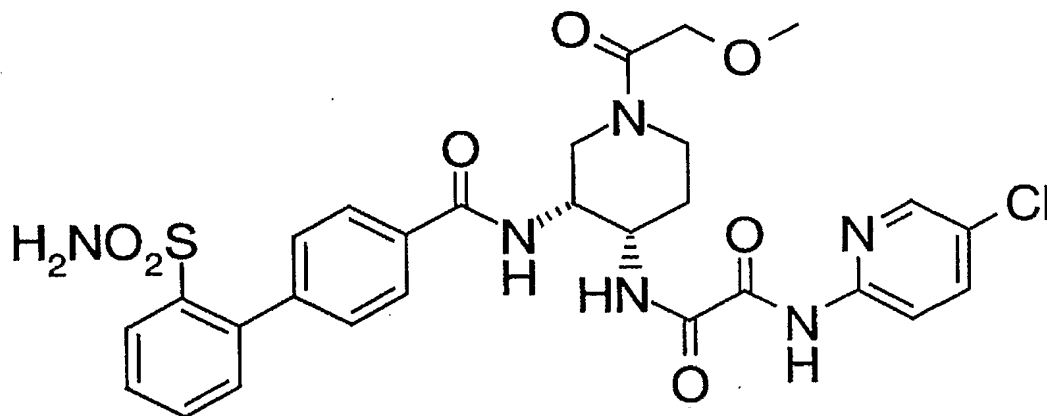
実施例3に記載された方法と同様にして、参考例464で得た化合物と参考例10で得た化合物を縮合し、塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.47–1.55 (1H, m), 1.66–1.78 (3H, m), 2.02–2.05 (1H, m), 2.21–2.33 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.99–3.04 (1H, m), 3.21 (2H, br. s), 3.45–3.75 (2H, br), 4.40–4.75 (4H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.73 (1H, s), 10.94 (1H, br. d, $J=7.6$ Hz).

z), 11.37 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 564 $[(M+H)^+]$, 566 $[(M+H)^+]$, 568 $[(M+H)^+]$.

[実施例 326] N^1 -[(3R, 4S)-3-({[2'-(アミノスルホニル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]- N^2 -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド



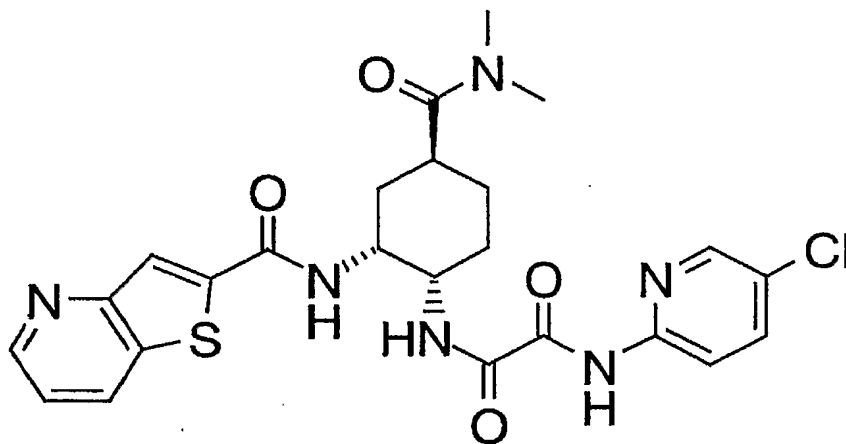
実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 368 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 465 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59–1.85 (1H, m), 2.09–2.23 (1H, m), 2.88–3.13 (1H, m), 3.29–3.51 (4H, m), 4.06–4.20 (4H, m), 4.51–4.78 (4H, m), 7.09 (0.25H, br. s), 7.30 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.51–7.54 (3.75H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.9, 2.2\text{ Hz}$), 7.94–7.96 (2H, m), 8.13–8.22 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.91 (0.75H, br. d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.18 (0.

2.5 H, br. s), 9.70 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 629 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 631 [(M+H)⁺, C¹³⁷]

[実施例 327] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-{(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-[(チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}エタンジアミド 塩酸塩



実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 420 で得た化合物とチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (特開 2001-294572) を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

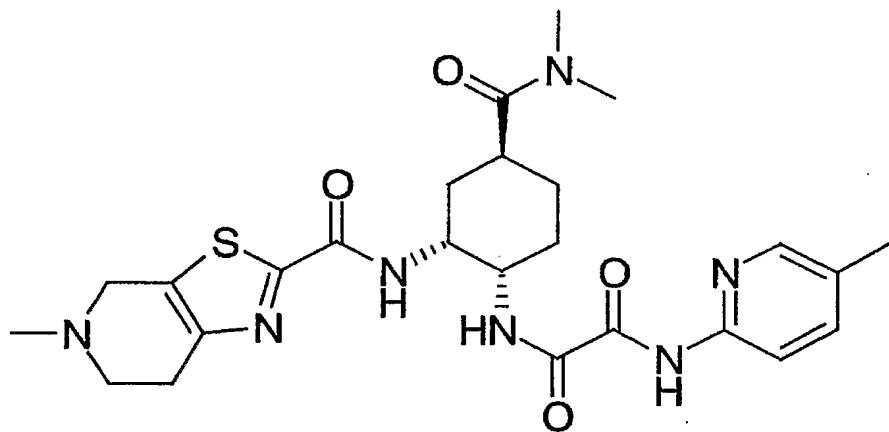
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.44-1.57 (1H, m), 1.62-1.84 (3H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.04-2.19 (1H, m),

2.78 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.11-3.25 (1H, m), 3.85-4.10 (1H, br), 4.44-4.55 (1H, br), 7.51-7.62 (1H, m), 7.98 (2H, br. s), 8.43 (2H, br. s), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, br. d, J=8.1 Hz), 8.81 (1H, br. d, J=4.2 Hz), 9.05 (1H, b

r. d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.24 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 529 $[(M+H)^+]$, 531 $[(M+H)^+]$, 533 $[(M+H)^+]$.

[実施例 328] N'-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-N²-(5-メチルピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩



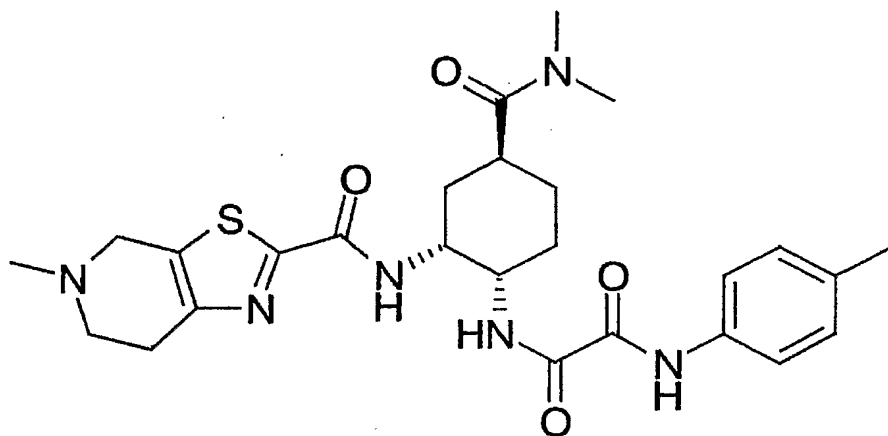
実施例 208に記載された方法と同様にして、参考例 467で得た化合物と参考例 253で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42-1.57 (1H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.07-3.38 (2H, m), 3.40-3.58 (1H, br), 3.60-3.80 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.36-4.50 (2H, m), 4.66-4.80 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.90-7.94 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.70-8.80 (1H, m), 9.13 (0.5H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.21 (0.5H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 1

0.06 (1H, s), 11.46 (0.5H, br. s), 11.57 (0.5H, br. s).

MS (FAB) m/z : 528 (M+H)⁺.

[実施例329] N¹-((1S, 2R, 4S) -4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -N²-(4-メチルフェニル) エタンジアミド 塩酸塩



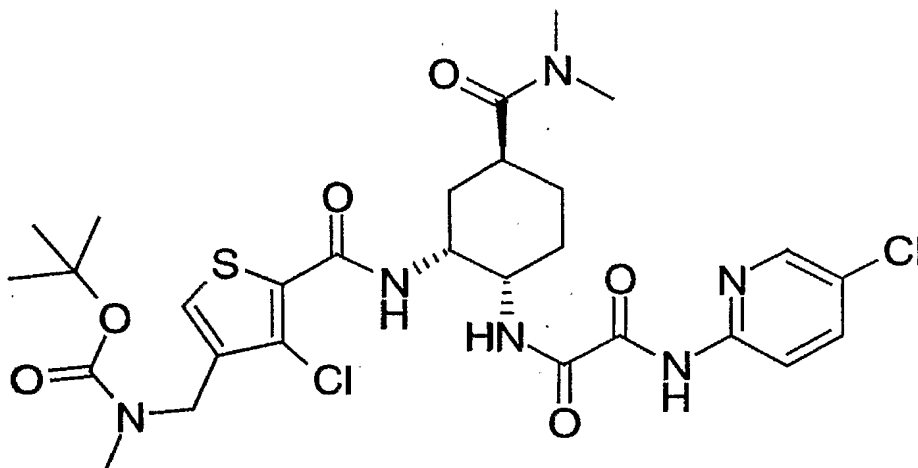
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例469で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.42-1.55 (1H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.93 (7H, br. s), 3.07-3.35 (2H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.65-3.77 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.38-4.52 (2H, br), 4.67-4.80 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.72-8.80 (1H, m), 8.96 (0.5H, d, J=7.8 Hz), 9.04 (0.5H, d, J=8.1 Hz)

z), 10.56 (1H, d, J=6.6 Hz), 11.30 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 527 (M+H)⁺.

[実施例 330] {4-クロロ-5-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)アミノ)カルボニル]-3-チエニル}メチル(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル エステル



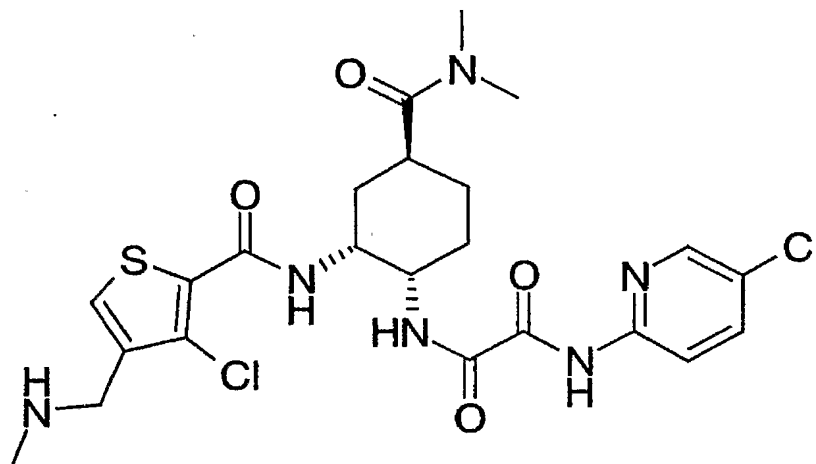
実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 471 で得た化合物を参考例 420 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.72-2.83 (1H, m), 2.88, 2.89 (total 3H, each s), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 4.73-4.80 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, br. s), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.6

Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.70 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 655 ($M+H$)⁺.

[実施例 331] N^1 -{(1S, 2R, 4S)-2-[(3-クロロ-4-[(メチルアミノ)メチル]-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- N^2 -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド



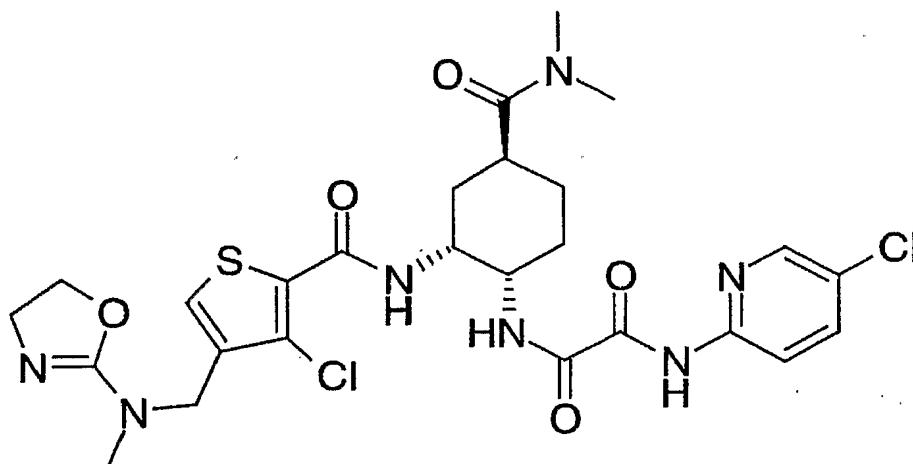
実施例 227 と同様の方法で、実施例 330 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.98 (2H, m), 2.00-2.22 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.72-2.86 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.53-3.82 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.05-4.16 (1H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=7.$

6 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.90–11.00 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 555. (M+H)⁺.

[実施例 332] N¹-{(1S, 2R, 4S)-2-{{[(3-クロロ-4-{{[4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル(メチル)アミノ]メチル}-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N²-(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩



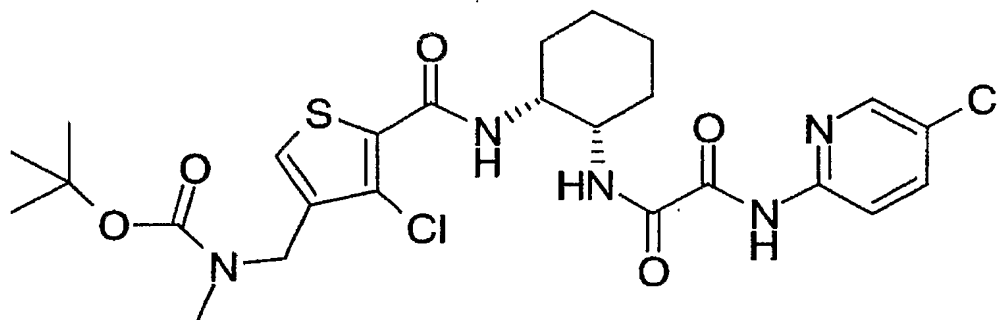
実施例 331 で得た化合物 (590 mg) の塩化メチレン (20 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.735 ml)、2-ブロモエチルイソシアネート (0.106 ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、0.5 規定塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製し、溶媒を減圧下留去した。得られた粗成生物を塩化メチレン (2 ml) およびエタノール (3 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.5 ml)

1) を加え、室温で30分撹拌後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、洗浄して標題化合物(197mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.83 (3H, m), 1.85–2.02 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.90–3.01 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.25–3.40 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.95–4.05 (1H, m), 4.30–4.45 (3H, m), 6.80 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.94–8.06 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.42–8.50 (1H, m), 8.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.27 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 624 ($M+H$) $^+$.

[実施例333] [4-クロロ-5-({[(1R, 2S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソアセチル} アミノ) シクロヘキシル] アミノ} カルボニル) -3-チエニル] メチル (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル エステル



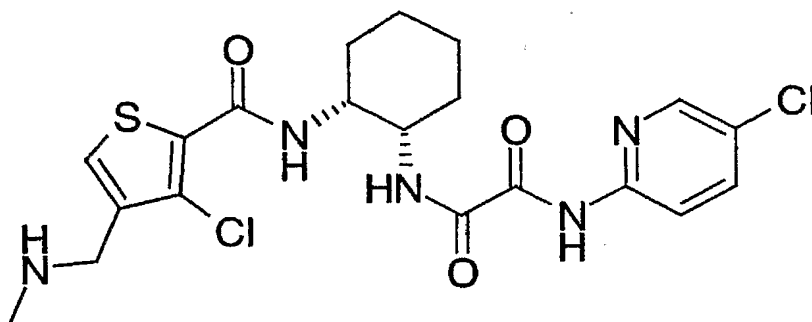
実施例214に記載された方法と同様にして、参考例472で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例471で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15–2.00 (6H, m), 1.46 (9

H, s), 2.87 (3H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 4.30–4.45 (2H, m), 4.48–4.56 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27–7.32 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.73 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 584 ($M+H$)⁺.

[実施例334] N¹–{(1S, 2R)–2–[(3-クロロ–4–[(メチルアミノ)メチル]–2-チエニル)カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}–N²–(5-クロロピリジン–2-イル)エタンジアミド



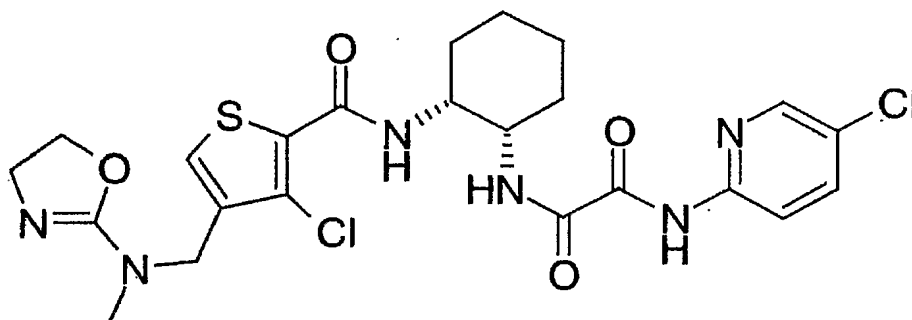
実施例227と同様の方法で、実施例333で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48–2.02 (8H, m), 2.46 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J=8.8, 0.73$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J=2.6, 0.73$ Hz).

MS (ESI) m/z : 484 ($M+H$)⁺.

[実施例335] N¹–((1S, 2R)–2–{[(3-クロロ–4–{[4,

5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル (メチル) アミノ] メチル} -
2-チエニル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) -N²- (5-クロロピ
リジン-2-イル) エタンジアミド

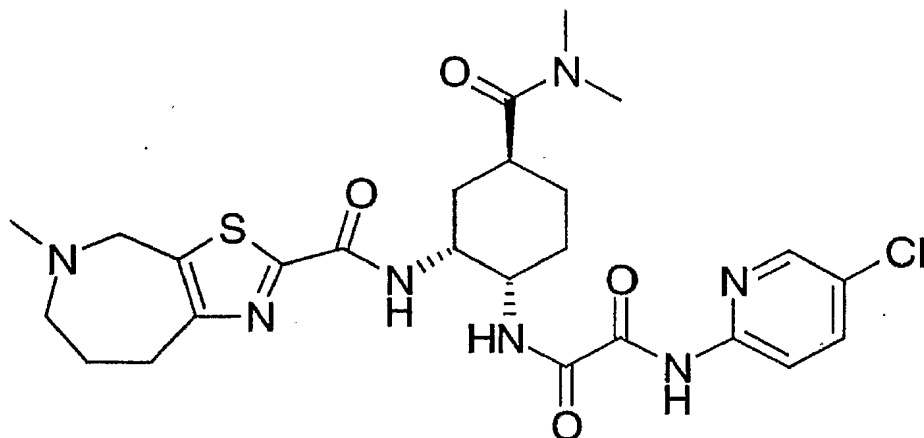


実施例 3 3 2 と同様の方法で、実施例 3 3 4 で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.00 (8H, m), 2.94 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=8.5 Hz), 4.17-4.25 (1H, m), 4.32 (2H, t, J=8.5 Hz), 4.39 (1H, d, J=16.5 Hz), 4.41 (1H, d, J=16.5 Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.73 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 553 (M+H)⁺.

[実施例 3 3 6] N¹- (5-クロロピリジン-2-イル) -N²- ((1R, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

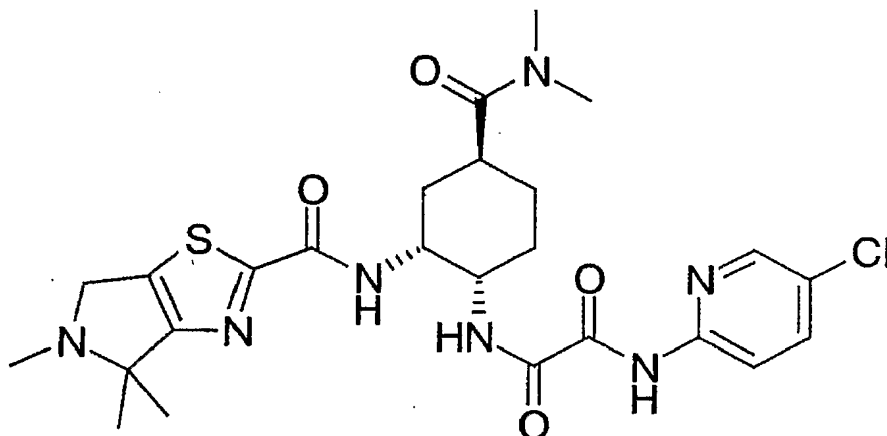


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 477 で得た化合物を参考例 420 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–1.58 (1H, m), 1.60–1.84 (3H, m), 1.85–2.15 (4H, m), 2.79 (6H, br. s), 2.93 (4H, br. s), 3.05–3.25 (2H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.63 (1H, br. s), 3.95–4.05 (1H, m), 4.42 (1H, br. s), 4.64 (1H, br. s), 4.78 (1H, br. s), 8.01 (2H, br. s), 8.46 (1H, br. s), 8.65 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.19 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 10.29 (1H, s), 10.64 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 337] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(4, 4, 5-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



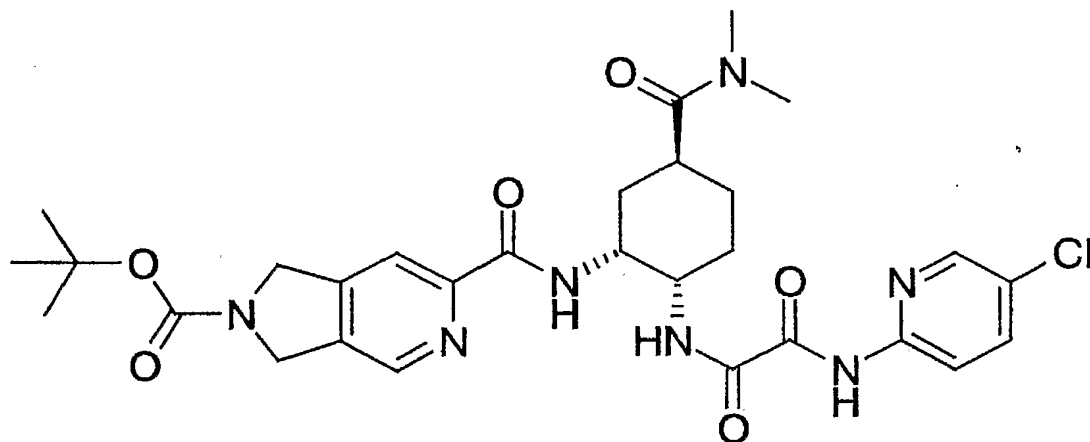
参考例 10 と同様の方法で、参考例 479 で得た化合物から 4, 4, 5-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。ついで、実施例 2 に記載された方法と同様にして、このリチウム塩を参考例 420 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.55 (4H, m), 1.60–1.85 (6H, m), 1.85–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.85–3.08 (7H, m), 3.93–4.05 (1H, br), 4.41–4.53 (1H, br), 4.52–4.68 (1H, br), 4.70–4.83 (1H, br), 8.01 (2H, br. s), 8.45 (1H, br. s), 8.63 (0.5H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.68 (0.5H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.07–9.20 (1H, m), 10.29 (0.5H, s), 10.26 (0.5H, s), 11.83 (0.5H, br. s), 11.76 (0.5H, br. s).

MS (FAB) m/z : 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 338] 6-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソアセチル} アミノ)-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} アミノ) カルボニル]-1, 3-

ジヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル



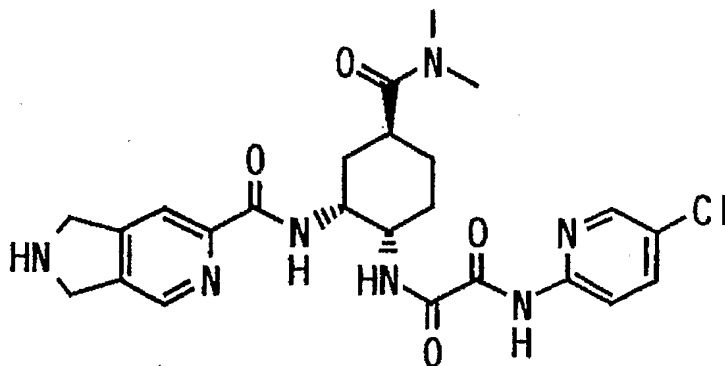
実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 481 で得た化合物を参考例 420 で得た化合物と縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (4.5H, s), 1.61 (4.5H, s), 1.54–2.20 (6H, m), 2.76–2.90, (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.05–4.15 (1H, m), 4.46–4.85

(5H, m), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$), 8.10–8.23 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.30–8.40 (1H, m), 8.45 (0.5H, br. s), 8.49 (0.5H, br. s), 9.72 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 614 ($M+H$) $^+$.

[実施例 339] N^1 -(5-クロロ-2-ピリジニル)- N^2 -{(1S, 2R, 4S)-2-[(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-6-イルカルボニル)アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル} エタンジアミド 塩酸塩

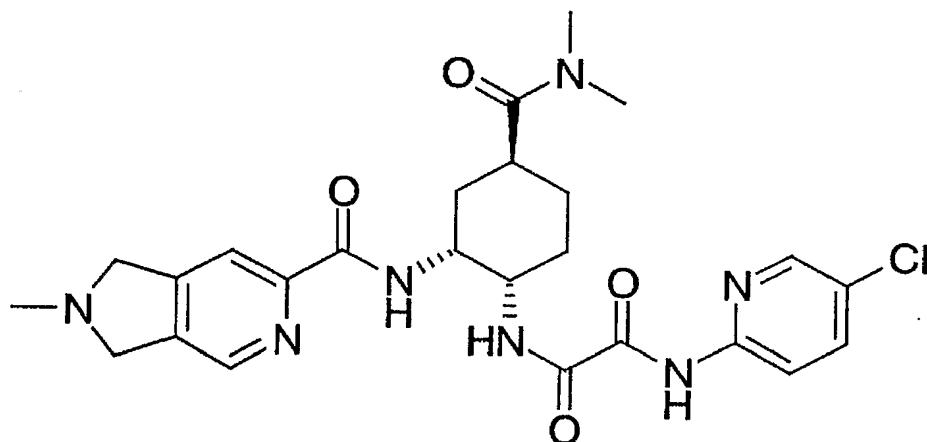


実施例 2 2 7 と同様の方法で、実施例 3 3 8 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 4 5 – 1. 6 1 (1H, m) , 1. 6 2 – 1. 8 4 (3H, m) , 1. 9 5 – 2. 1 0 (2H, m) , 2. 7 8 (3H, s) , 2. 7 9 – 2. 9 0 (1H, m) , 2. 9 0 (3H, s) , 3. 9 0 – 4. 1 5 (1H, m) , 4. 4 5 – 4. 5 3 (1H, br) , 4. 5 5 – 4. 6 8 (4H, m) , 8. 0 0 (2H, br. s) , 8. 1 0 (1H, s) , 8. 4 5 (1H, d, $J=1. 5 \text{ Hz}$) , 8. 6 7 (1H, d, $J=7. 6 \text{ Hz}$) , 8. 7 5 (1H, s) , 9. 1 9 (1H, d, $J=8. 3 \text{ Hz}$) , 10. 1 1 (2H, br. s) , 10. 2 6 (1H, br. s) .

MS (FAB) m/z : 5 1 4 ($M+H$) $^+$.

[実施例 3 4 0] N^1 – (5 – クロロ – 2 – ピリジニル) – N^2 – ((1 S, 2 R, 4 S) – 4 – [(ジメチルアミノ) カルボニル] – 2 – { [(2 – メチル – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – ピロロ [3, 4 – c] ピリジン – 6 – イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

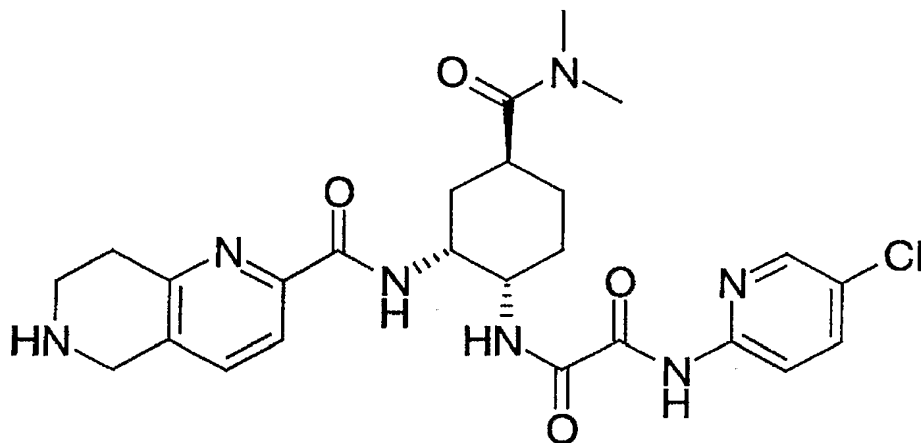


実施例 18 と同様の方法で、実施例 339 で得た化合物とホルマリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.59 (1H, m), 1.60–1.85 (3H, m), 1.91–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, br. s), 2.80–2.90 (1H, m), 2.90 (1.5H, s), 2.92 (1.5H, s), 3.01 (1.5H, s), 3.02 (1.5H, s), 3.90–4.05 (1H, m), 4.42–4.60 (3H, m), 4.80–5.00 (2H, m), 8.00 (2H, br. s), 8.11 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.60–8.70 (1H, m), 8.75 (1H, s), 9.18 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.25 (0.5H, s), 10.28 (0.5H, s), 11.95 (0.5H, s), 12.02 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z : 528 ($M+H$) $^+$.

[実施例 341] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -{(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 6]ナフチリジン-2-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}エタンジアミド 塩酸塩

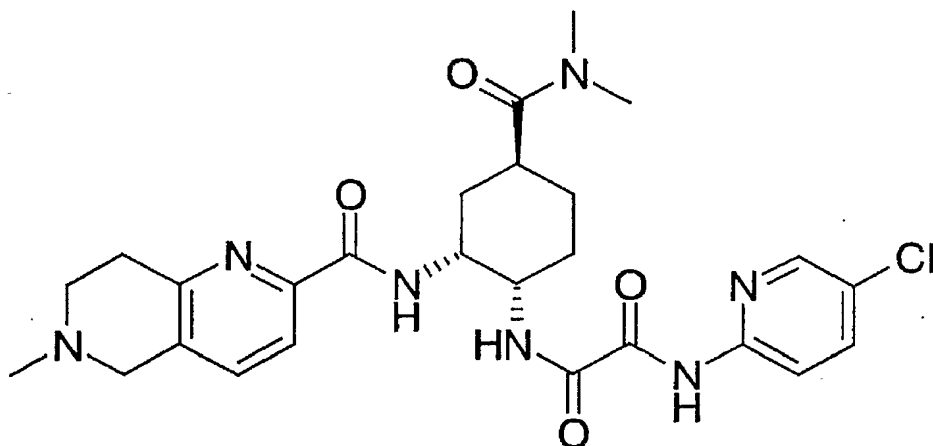


実施例 2 と同様にして、6-（tert-ブトキシカルボニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 メチル エステル（特開 2000-119253）を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例 420 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45-1.62 (1H, m), 1.62-1.87 (3H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.81-2.94 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.15-3.35 (2H, m), 3.51 (2H, br. s), 3.90-4.05 (1H, m), 4.38 (2H, br. s), 4.43-4.55 (1H, m), 7.88 (2H, br. s), 8.01 (2H, br. s), 8.45 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.16 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.85 (1H, br. s), 10.02 (1H, br. s), 10.27 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 528 ($M+H$) $^+$.

[実施例 342] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 6] ナフチリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

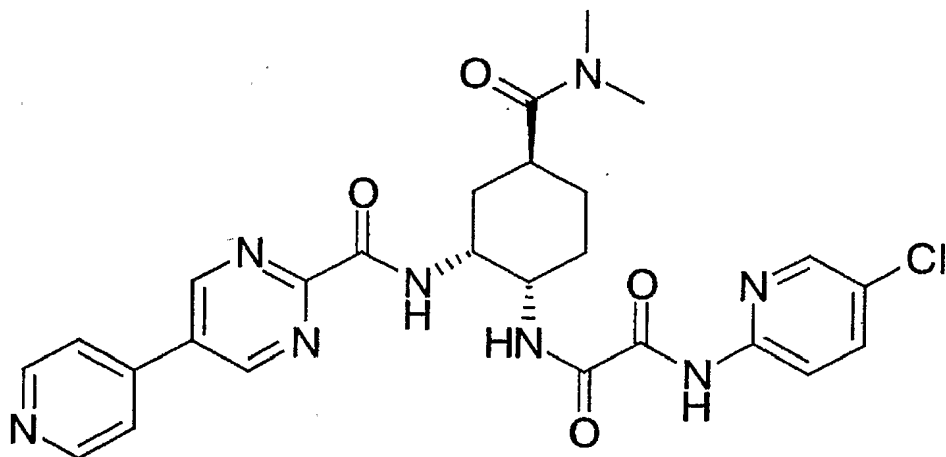


実施例 18 と同様の方法で、実施例 341 で得た化合物とホルマリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.62 (1H, m), 1.63–1.80 (3H, m), 1.86–2.06 (2H, m), 2.80 (3H, br. s), 2.81–2.96 (7H, m), 3.14–3.27 (1H, m), 3.11–3.63 (2H, m), 3.76 (1H, br. s), 3.99 (1H, br. s), 4.35–4.52 (2H, m), 4.53–4.65 (1H, br. s), 4.35–4.52 (2H, m), 4.53–4.65 (1H, m), 7.84 (1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.00 (2H, br. s), 8.40–8.55 (2H, m), 9.07 (0.4H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.19 (0.6H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10.24 (0.6H, s), 10.28 (0.4H, s), 11.42–11.80 (1H, br.).

MS (FAB) m/z : 542 ($M+H$) $^+$.

[実施例 343] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩

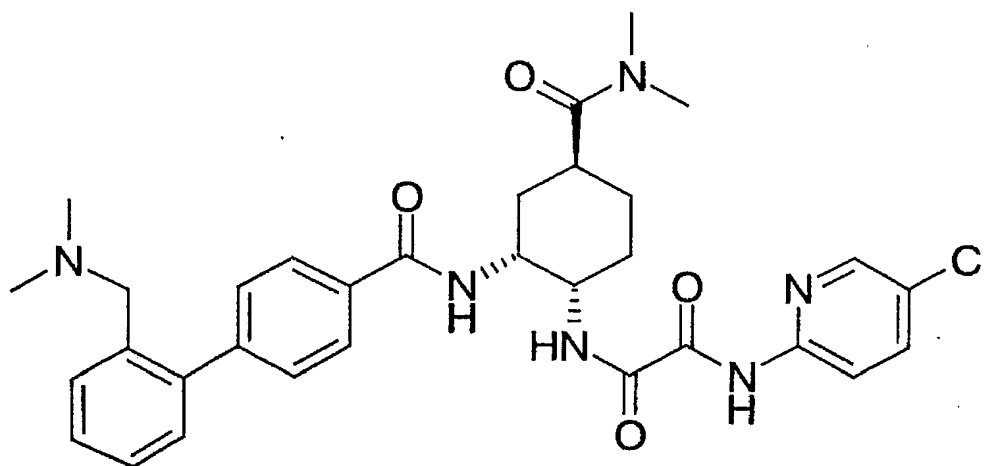


実施例 2 と同様にして、参考例 420 で得た化合物と参考例 483 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.63 (1H, m), 1.67–1.85 (3H, m), 1.95–2.12 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.86–2.95 (1H, m), 2.95 (3H, s), 4.00–4.10 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 8.01 (2H, br. s), 8.34 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.44–8.47 (1H, m), 8.79 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.99 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.54 (2H, s), 10.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 551 ($M+H$) $^+$.

[実施例 344] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -{(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-[(2'-[(ジメチルアミノ)メチル][1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル)アミノ]シクロヘキシル}エタンジアミド 塩酸塩

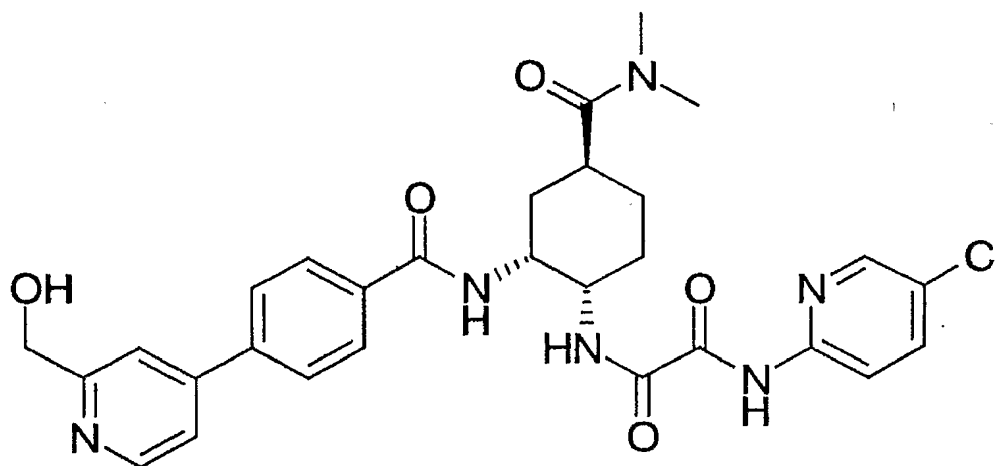


実施例 2 と同様にして、参考例 420 で得た化合物と参考例 488 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45–1.56 (1H, m), 1.60–1.85 (3H, m), 1.85–2.15 (2H, m), 2.40–2.55 (6H, m), 2.80 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.05–3.20 (1H, m), 3.93–4.06 (1H, m), 4.25–4.33 (2H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.30–7.37 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.50–7.58 (2H, m), 7.84–7.90 (1H, m), 7.95–8.05 (4H, m), 8.15 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.46 (1H, br. s), 9.20 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.15–10.29 (1H, br), 10.30 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 605 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 345] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({4-[2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]ベンゾイル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩

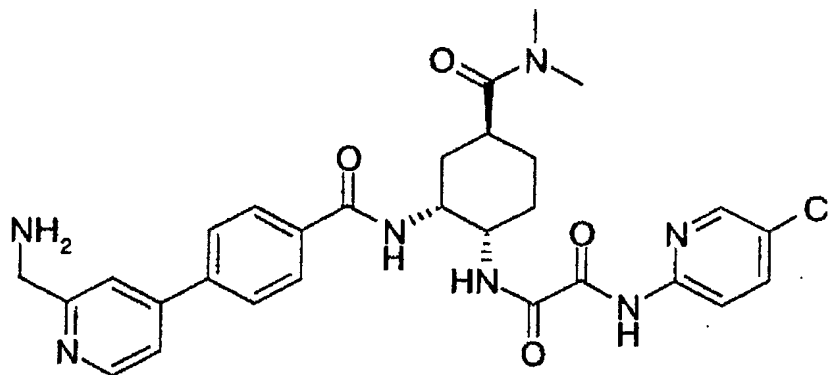


実施例 2 と同様にして、参考例 490 の化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例 420 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.58 (1H, m), 1.63–1.81 (3H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 1.99–2.13 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.06–3.17 (1H, m), 3.93–4.02 (1H, m), 4.44–4.51 (1H, m), 4.89 (2H, s), 7.99 (2H, s), 8.08 (4H, m), 8.19 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.29 (1H, s), 8.44–8.46 (1H, m), 8.80 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.01 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.27 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 346] N^1 -{(1S, 2R, 4S)-2-({4-[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル]ベンゾイル}アミノ)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- N^2 -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩

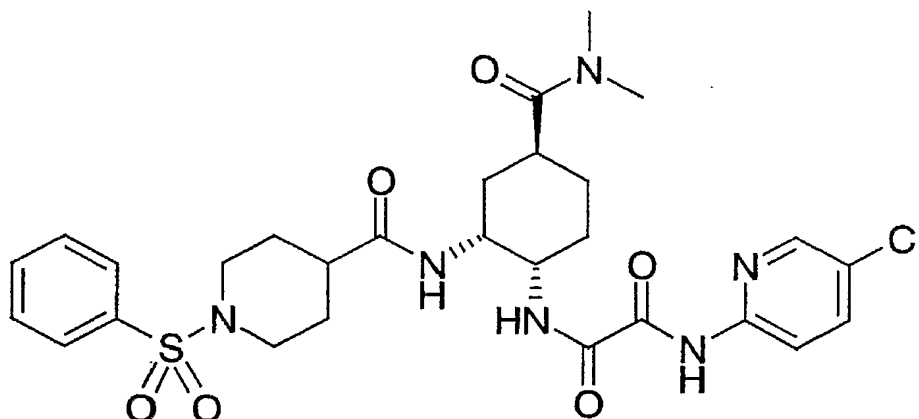


実施例 2 と同様にして、参考例 491 の化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例 420 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.58 (1H, m), 1.58–1.83 (3H, m), 1.87–1.98 (1H, m), 1.98–2.13 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.05–3.17 (1H, m), 3.93–4.03 (1H, m), 4.17–4.30 (2H, m), 4.40–4.50 (1H, m), 7.80 (1H, dd, $J=5.2, 1.6\text{ Hz}$), 7.90–8.06 (7H, m), 8.18 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.43–8.46 (1H, m), 8.50 (3H, br. s), 8.70 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 9.01 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.27 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 347] N^1 –(5–クロロピリジン–2–イル)– N^2 –[(1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–({[1–(フェニルスルホニル)ピペリジン–4–イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド

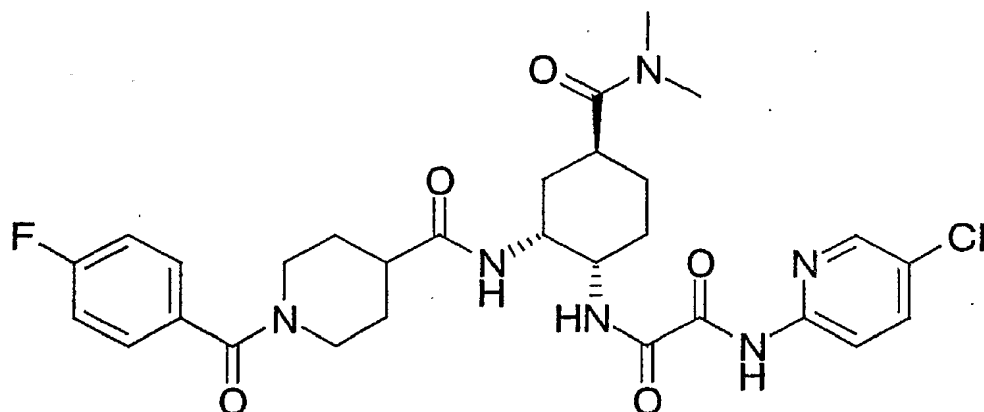


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 420 で得た化合物と参考例 493 で得られた化合物を縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.10 (10H, m), 2.12–2.21 (1H, m), 2.40 (2H, br. t, $J=11.2\text{ Hz}$), 2.65–2.77 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.77 (2H, br. d, $J=11.7\text{ Hz}$), 3.92–4.05 (1H, m), 4.42–4.53 (1H, m), 6.31 (1H, br. d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.53 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.67–7.78 (3H, m), 8.01 (1H, br. d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 9.72 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 619 ($M+H$) $^+$.

[実施例 348] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 -[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({[1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド D22-5792

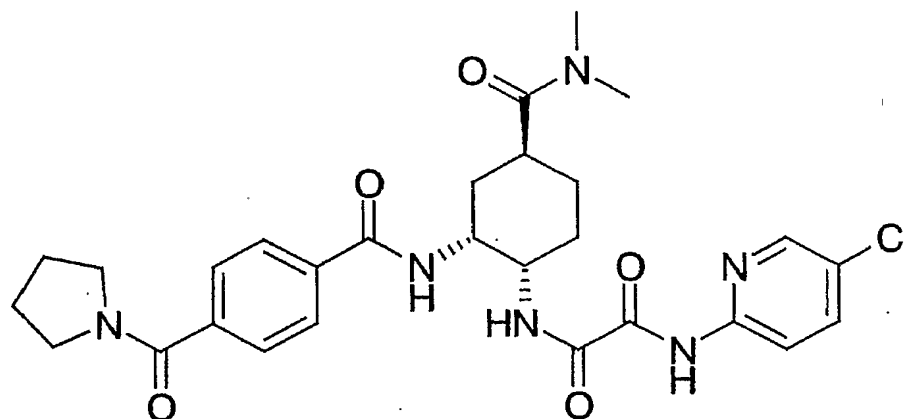


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 420 で得た化合物と参考例 495 で得られた化合物を縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–2.16 (10H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.64–2.78 (1H, m), 2.80–3.13 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.65–4.18 (1H, br), 3.93–4.01 (1H, m), 4.43–4.80 (2H, br), 6.32 (1H, br. d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.09 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40 (2H, dd, $J=8.5, 5.4\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.04 (1H, br. d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 601 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 349] N^1 –(5–クロロピリジン–2–イル)– N^2 –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[4–(ピロリジン–1–イルカルボニル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

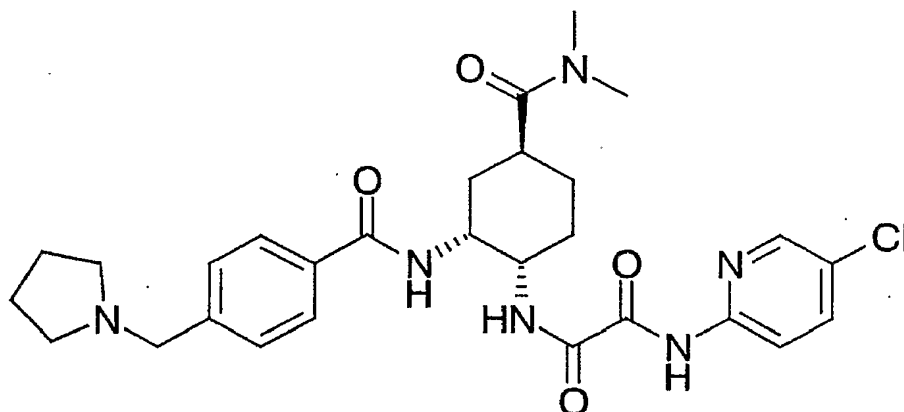


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 420 で得た化合物と参考例 497 で得られた化合物を縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–2.23 (9H, m), 2.33 (1H, br. d, $J=7.4\text{ Hz}$); 2.85–3.02 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.31 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.13–4.22 (1H, m), 4.54–4.63 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.63–7.69 (1H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.95 (1H, br. d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.54 (1H, br. d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.76 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 350] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-2-{ [4-(ピロリジン-1-イルメチル) ベンゾイル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

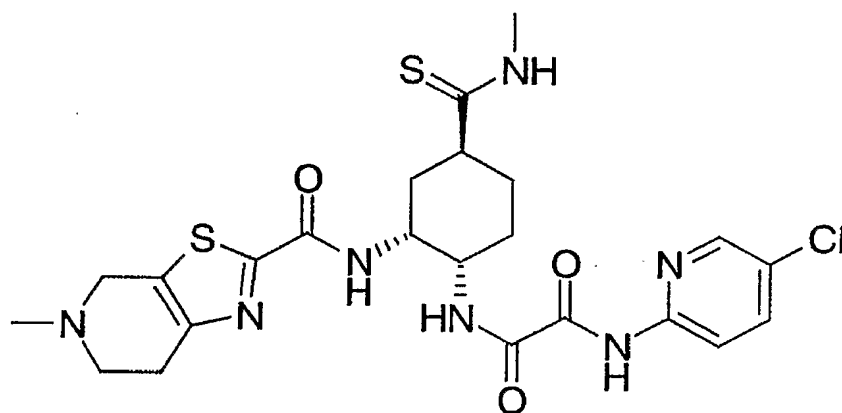


実施例 2 と同様にして、参考例 498 で記載した化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例 420 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.62–2.10 (9H, m), 2.78 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.96–3.12 (3H, m), 3.28–3.50 (2H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.35–4.48 (3H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.99 (2H, s), 8.09 (1H, br. d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.44 (1H, s), 8.99 (1H, br. d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.27 (1H, s), 10.65–10.80 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 555 ($M+H$) $^+$.

[実施例 351] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(メチルアミノ)カルボチオイル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

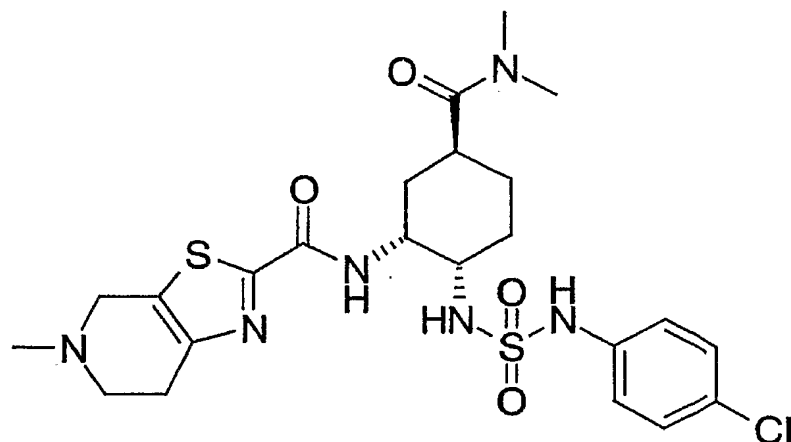


実施例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 501 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキササン溶液で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–2.18 (6H, m), 2.70–2.95 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.06–3.40 (2H, m), 3.42–3.54 (1H, br), 3.62–3.78 (1H, br), 3.96–4.05 (1H, m), 4.24–4.34 (1H, br), 4.35–4.52 (1H, br), 4.60–4.76 (1H, m), 7.96–8.04 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.48–8.60 (1H, br), 9.39 (1H, br. d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.91–10.03 (1H, br), 10.18–10.30 (1H, m), 11.72–11.95 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 550 ($M+H$) $^+$.

[実施例 352] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [(4-クロロアニリノ) スルフォニル] アミノ } -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



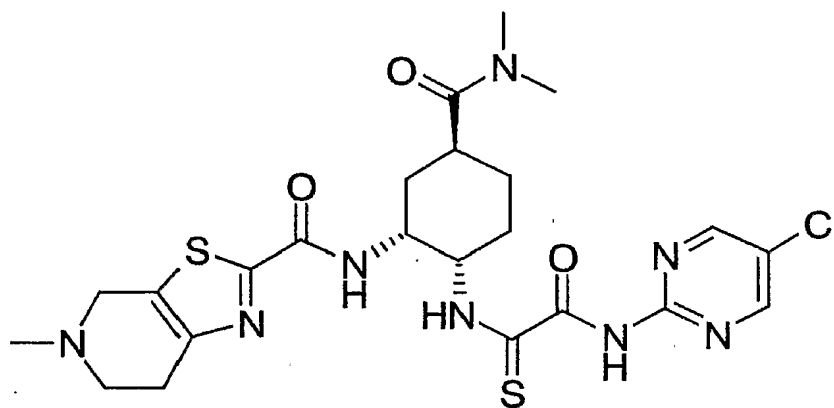
4-クロロアニリン（255mg）の塩化メチレン（15ml）溶液に、0℃でクロロ硫酸（146 μ l）を加えた。同温で1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に五塩化リン（458mg）を加え2時間加熱還流した。室温に戻し、参考例253で得た化合物（731mg）を加え、トリエチルアミンを加えてpHを中性に調節した。室温で17時間攪拌した後、反応液に水を加えて分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝93：7）で、次いで分取用薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝9：1）で2回精製し、淡黄色固体（46mg）を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1規定塩酸エタノール溶液（83 μ l）を加えた。溶媒を減圧下に留去し、残渣に少量のメタノールおよびエーテルを加えて生じた沈殿をろ取し、標題化合物（34mg）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.34–1.69 (5H, m), 1.98 (1H, br. s), 2.75 (3H, s), 2.85–2.94 (8H, m), 3.17 (2H, br. s), 3.50 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 4.39–4.50 (2H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.08–7.15 (4H, m), 7.74 (1H, br. s), 7.98 (1

H, br. s), 9.90 (1H, s), 11.35 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 555 (M+H)⁺.

[実施例353] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

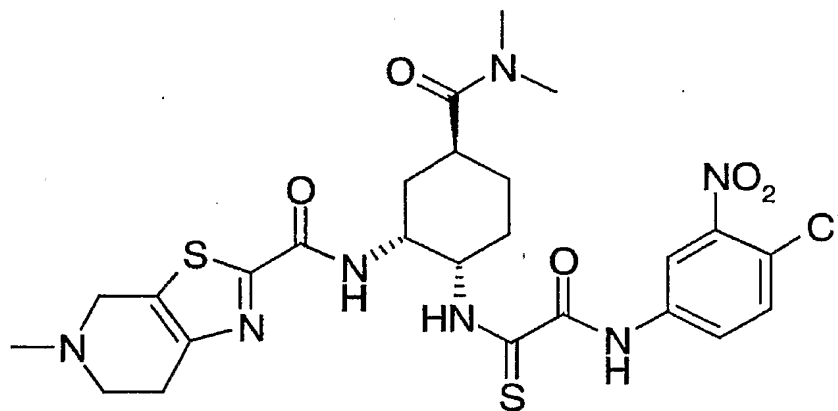


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例503で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO) δ : 1.49-1.54 (1H, m), 1.68-1.79 (3H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.06 (1H, br. s), 3.20 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.64 (1H, br. s), 4.40-4.55 (2H, m), 4.70 (2H, br. s), 8.68 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.81 (2H, s), 10.87 (1H, br. s), 10.99 (1H, br. s), 11.47 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 565 (M+H)⁺.

[実施例 354] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロ-3-ニトロアニリノ) - 2-オキソエタンチオイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



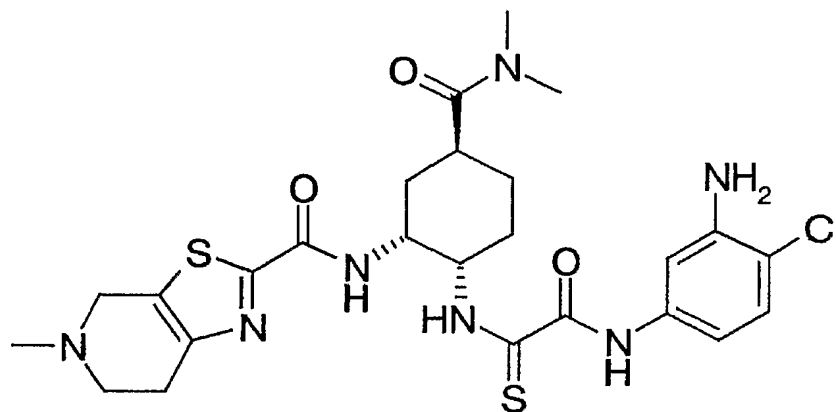
実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 505 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.48-1.54 (1H, m), 1.67-1.78 (3H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.01-3.67 (5H, m), 4.40-4.80 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=8.8, 1.4\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 10.89-10.92 (2H, m), 11.43 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 608 ($M+H$) $^+$.

[実施例 355] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (3-アミノ-4-クロロアニリノ) - 2-オキソエタンチオイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ

ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



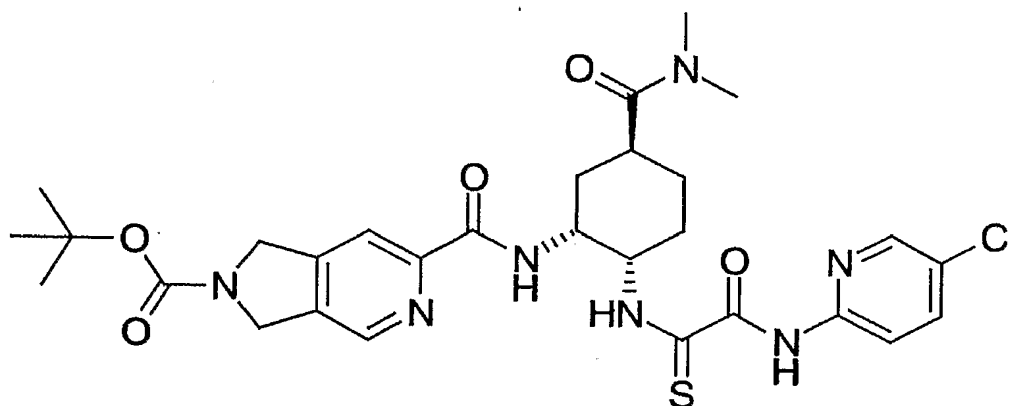
実施例 354 で得た化合物 (458 mg) のエタノール (30 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (1.00 g) を加え、室温で3日間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=94:6) で精製し、得られた黄色固体 (137 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、1規定塩酸エタノール (474 μ l) を加えた。さらにジエチルエーテル (20 ml) を加えて固体をろ取し、エーテルで洗浄し、標題化合物 (144 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.70–1.78 (3H, m), 1.98–2.07 (1H, m), 2.21–2.23 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.03 (1H, br. s), 3.11–3.19 (1H, m), 3.30 (1H, br. s), 3.47 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 4.10–4.51 (4H, m), 4.68 (2H, s), 6.95 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.31 (0.5H, s), 7.33 (0.5H, s), 8.74–8.80 (1H, m), 10.18 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 10.83 (0.5H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 10.89 (0.5H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 11.

7.9 (0.5H, br. s), 11.87 (0.5H, br. s).

MS (ESI) m/z : 578 (M+H)⁺.

[実施例356] 6-[(1R, 2S, 5S)-2-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル)アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)アミノ)カルボニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル

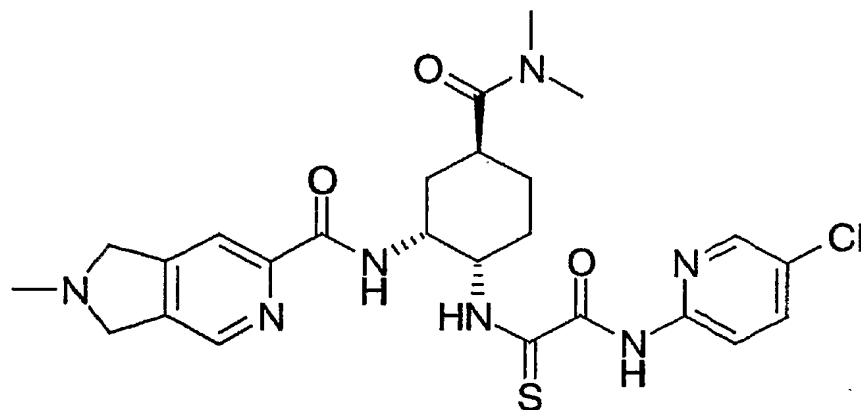


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例428で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例481で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53 (9H, s), 1.56-2.42 (6H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.45-4.52 (1H, m), 4.70-4.85 (5H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.18 (0.5H, br. s), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (0.5H, br. s), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 8.40-8.52 (2H, m), 10.29 (1H, br. s), 10.60 (1H, br. s). MS (ESI) m/z : 630 (M+H)⁺.

[実施例357] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(2-[(5-クロロピ

リジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル} アミノ) - 5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキサミド塩酸塩



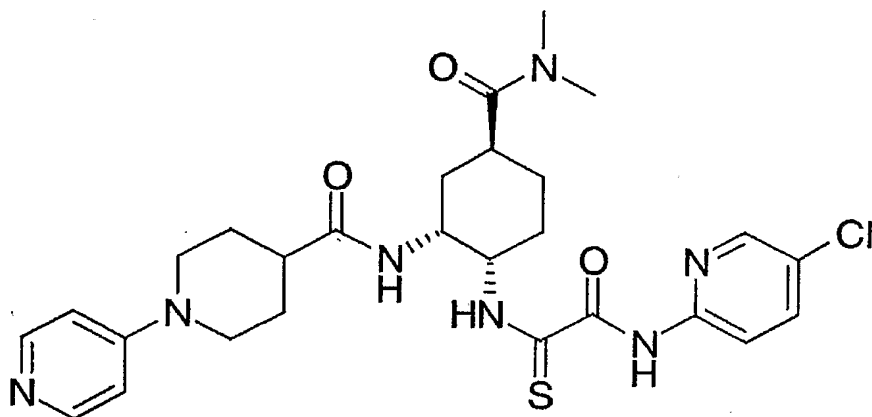
実施例 356 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、実施例 18 に記載された方法と同様にしてメチル化し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46–1.61 (1H, m), 1.62–1.95 (3H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.10–2.30 (1H, m), 2.79 (3H, br. s), 2.84–2.94 (4H, m), 2.95 (3H, s), 4.45–4.60 (3H, m), 4.75 (1H, br. s), 4.80–5.00 (2H, m), 7.97–8.13 (2H, m), 8.16 (1H, br. s), 8.46 (1H, br. s), 8.76 (2H, br. s), 10.51 (0.5H, s), 10.55 (0.5H, s), 11.09 (1H, br. s), 11.92 (0.5H, br. s), 11.99 (0.5H, br. s).

MS (FAB) m/z : 544 ($M+H$) $^+$.

[実施例 358] N-[(1R, 2S, 5S)-2-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル} アミノ) - 5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 1- (ピリジン-4-イル)

－４－ピペリジンカルボキサミド 塩酸塩

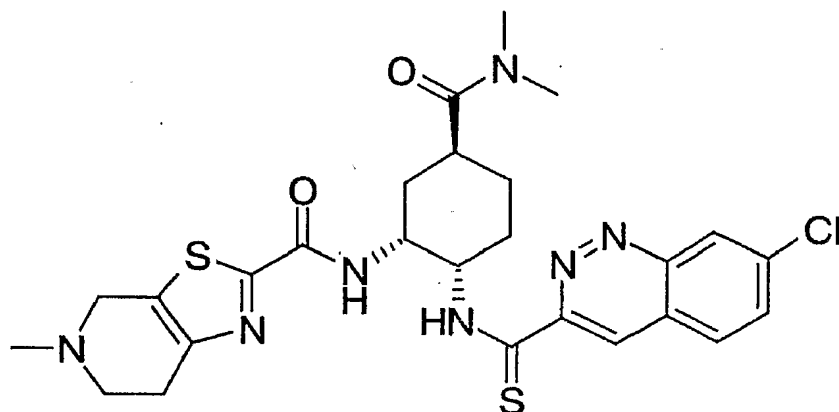


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 428 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、1-（ピリジン-4-イル）-4-ピペリジンカルボン酸（Tetrahedron, 1998 年, 44 巻, 7095 頁）と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.38–1.52 (1H, m), 1.52–1.73 (4H, m), 1.73–1.88 (3H, m), 1.88–2.02 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.10–3.40 (4H, m), 4.14–4.36 (3H, m), 4.48–4.57 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.90–8.11 (2H, m), 8.11–8.30 (3H, m), 8.30–8.45 (1H, m), 10.33 (1H, s), 10.56 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 13.48 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 572 ($M+H$) $^+$.

[実施例 359] N- { (1R, 2S, 5S) - 2- { [(7-クロロシンノリン-3-イル) カルボチオイル] アミノ } - 5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

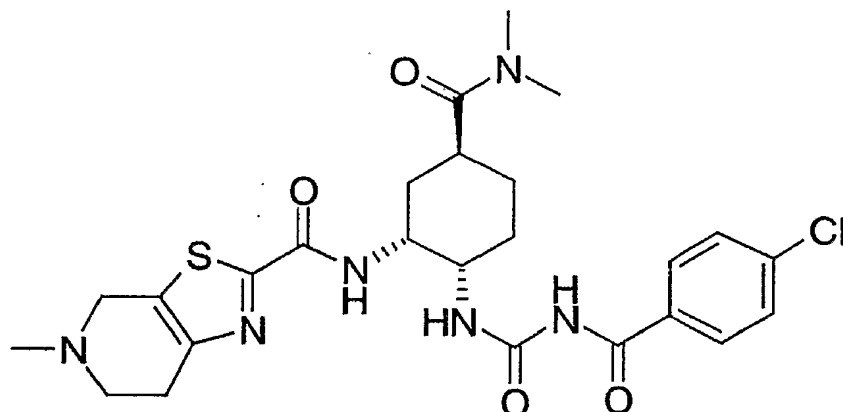


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 509 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–1.63 (1H, m), 1.72–1.78 (1H, m), 1.86–1.89 (2H, m), 2.10 (1H, br. s), 2.40–2.46 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.04 (1H, br. s), 3.15–3.20 (1H, m), 3.27 (1H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 4.43 (1H, br. s), 4.67 (1H, br. s), 4.81 (1H, br. s), 4.95 (1H, br. s), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 9.06 (1H, br. s), 9.20 (1H, s), 11.44 (1H, br. s), 11.66 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 572 ($M+H$) $^+$.

[実施例 360] N-{(1R, 2S; 5S)-2-({[(4-クロロベンゾイル) アミノ] カルボニル} アミノ)-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

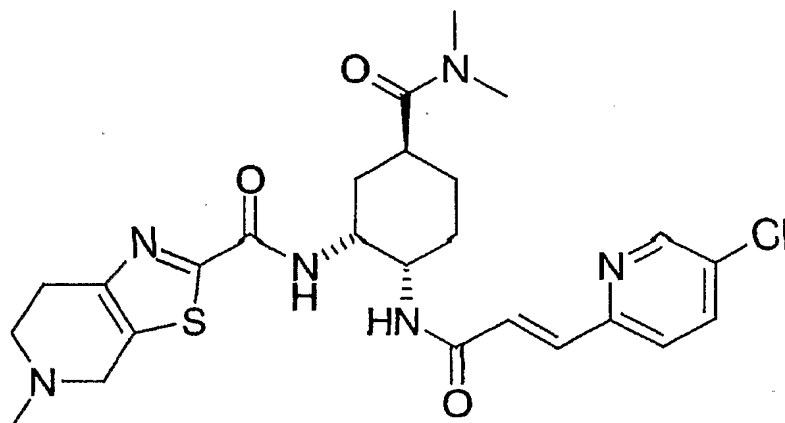


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 1 1 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 4 5–1. 5 0 (1H, m), 1. 7 4–1. 8 4 (4H, m), 1. 8 7–1. 9 5 (1H, m), 2. 8 0 (3H, s), 2. 9 2 (3H, s), 3. 0 2 (3H, s), 3. 1 3–3. 3 5 (3H, m), 3. 4 7 (1H, br. s), 3. 6 9 (1H, br. s), 3. 9 7 (1H, br. s), 4. 4 1–4. 4 4 (1H, m), 4. 6 2–4. 7 2 (2H, m), 7. 5 6 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 8 6–7. 8 8 (2H, m), 8. 6 8 (1H, br. s), 8. 8 3 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 5 4 7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 6 1] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [(E) -3- (5-クロロピリジン-2-イル) アクリロイル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

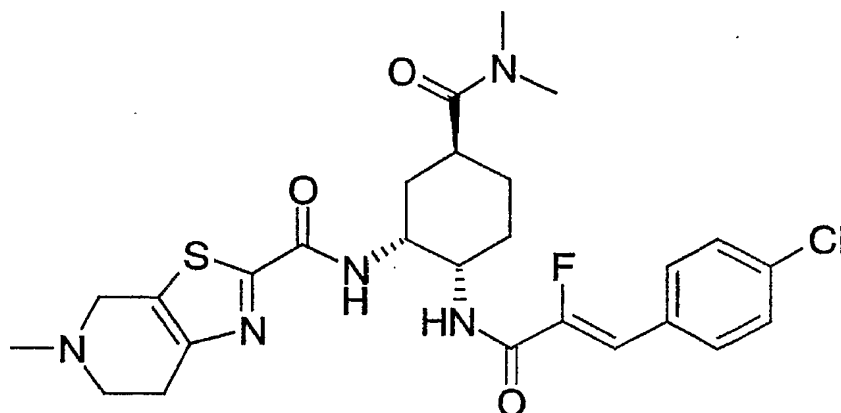


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 513 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37–1.52 (1H, m), 1.57–1.92 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.04–3.20 (2H, m), 3.20–3.38 (1H, m), 3.47 (1H, br. s), 3.60–3.90 (1H, m), 3.90–4.03 (1H, m), 4.36–4.48 (1H, m), 4.52–4.62 (1H, m), 4.67 (1H, br. d, $J=16.2\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=15.4, 3.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s), 11.72 (0.5, br. s), 11.88 (0.5H, br. s).

MS (ESI) m/z : 531 ($M+H$) $^+$.

[実施例 362] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロアクリロイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

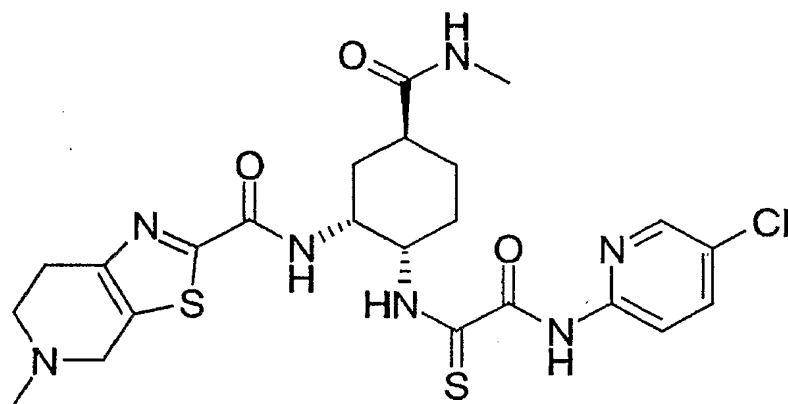


実施例 49 と同様の方法で、参考例 519 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 516 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.47–1.75 (4H, m), 1.97–2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.96 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.50 (1H, br. s), 3.67 (1H, br. s), 4.03 (1H, br. s), 4.47 (2H, br. s), 4.66 (1H, br. s), 6.88 (1H, d, $J=38.6\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.52–8.56 (2H, m), 11.36 (1H, br. s).

MS (EI) m/z : 547 (M^+).

[実施例 363] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソエタンチオイル} アミノ)-5-[(メチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

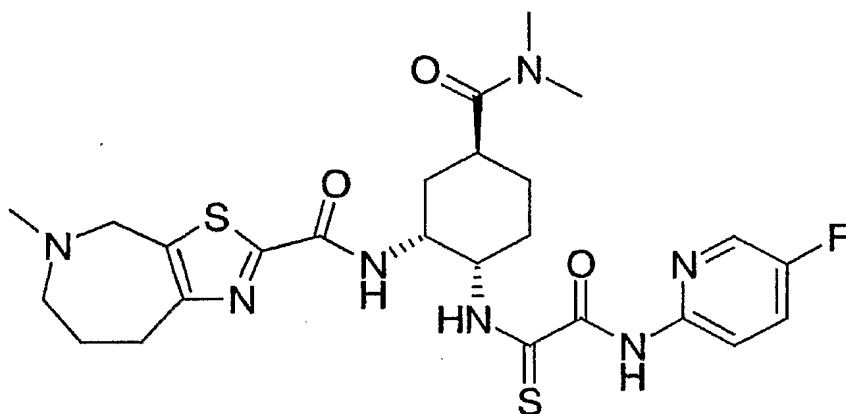


実施例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 521 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48–1.61 (1H, m), 1.61–1.72 (1H, m), 1.72–1.87 (2H, m), 2.02–2.12 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.33–3.43 (1H, m), 2.52 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 2.86 (3H, s), 3.17 (2H, br. s), 3.50 (2H, br. s), 4.35–4.60 (4H, m), 7.73–7.80 (1H, m), 8.00 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.51–8.58 (1H, m), 10.55 (1H, s), 11.13 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 364] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-2-カルボキサミド 塩酸塩

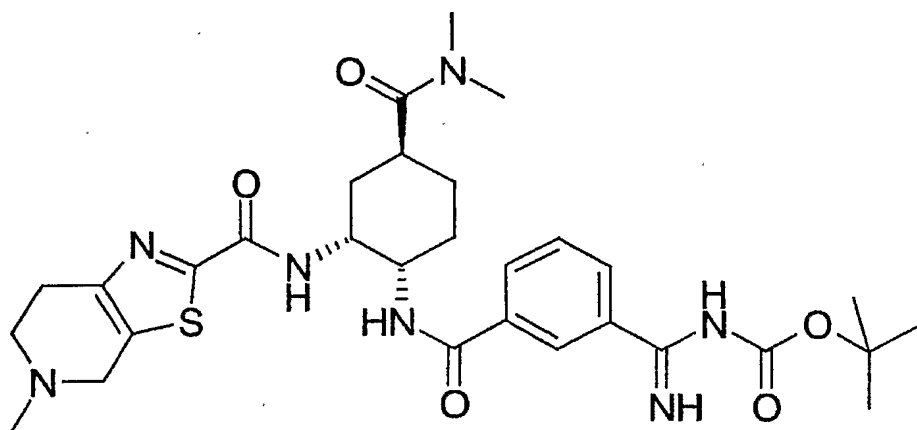


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 2 2 で得た化合物と参考例 4 7 7 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 43–1. 60 (1H, m), 1. 61–1. 90 (3H, m), 1. 92–2. 18 (3H, m), 2. 18–2. 35 (1H, m), 2. 70–2. 88 (6H, m), 2. 96 (3H, br. s), 2. 96–3. 00 (1H, m), 3. 05–3. 27 (2H, m), 3. 40–3. 52 (1H, br), 3. 60–3. 80 (1H, br), 4. 45–4. 60 (1H, m), 4. 60–4. 75 (2H, m), 4. 75–4. 90 (1H, m), 7. 87 (1H, dt, $J=2. 9, 9. 0\text{ Hz}$), 8. 05–8. 27 (1H, m), 8. 43 (1H, d, $J=2. 9\text{ Hz}$), 8. 70–8. 82 (1H, m), 10. 54 (1H, s), 11. 05–11. 30 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 562 ($M+H$) $^+$.

[実施例 3 6 5] (3- { [(1 S, 2 R, 4 S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル} フェニル) (イミノ) メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

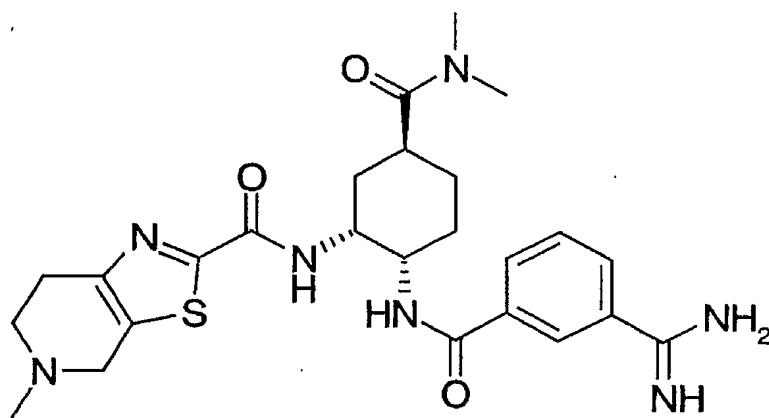


参考例 524 で得た化合物 (250 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に水 (1.0 ml) および水酸化リチウム (20.5 mg) を室温にて加えた。15 時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた固体と参考例 253 で得た化合物 (464 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に室温にて 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (140 mg) および 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (330 mg) を加えた。同温にて 21 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルを担体とする中圧カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 10 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (213 mg) を淡茶色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–2.32 (6H, m), 1.56 (9H, s), 2.52 (3H, s), 2.77–2.90 (3H, m), 2.90–3.05 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.70 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 4.15–4.23 (1H, m), 4.58–4.64 (1H, m), 7.43–7.57 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.

2.3 (1H, s), 9.30–10.00 (2H, br). MS (ESI) m/z : 612 (M+H)⁺.

[実施例 366] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({3-[アミノ(イミノ)メチル]ベンゾイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



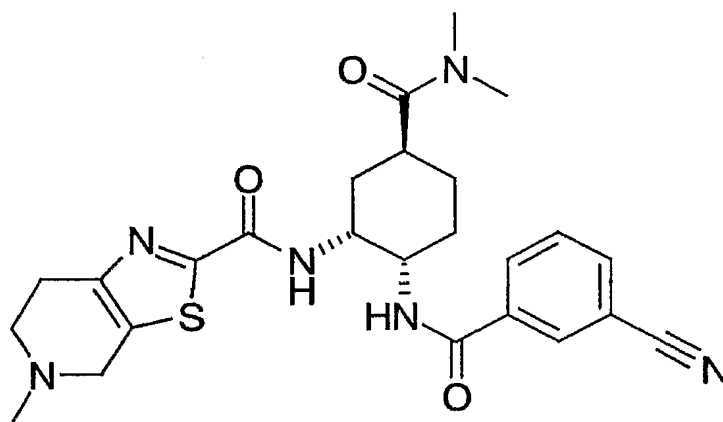
実施例 365 で得た化合物 (210 mg) の塩化メチレン (4.0 ml) 溶液に 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (4.0 ml) を室温にて加えた。1 時間攪拌後、飽和塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加えた。終夜攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水 (4.0 ml) を加え、減圧下溶媒を留去後、乾燥し、標題化合物 (210 mg) を淡茶色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20–2.10 (6H, m), 2.78 (3H, s), 2.90–3.20 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.20–3.35 (1H, m), 3.35–3.80 (3H, m), 4.00–4.13 (1H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 7.60–7.75 (1H, m), 7.85–8.10 (2H, m), 8.10–8.25 (1H, m), 8.40–8.53 (1H, m), 8.53–8.70 (1H, m), 9.25–9.80 (4H, m), 11.91 (1H, br).

s) .

MS (ESI) m/z : 512 (M+H)⁺.

[実施例367] N- { (1R, 2S, 5S) -2- [(3-シアノベンゾイル) アミノ] -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

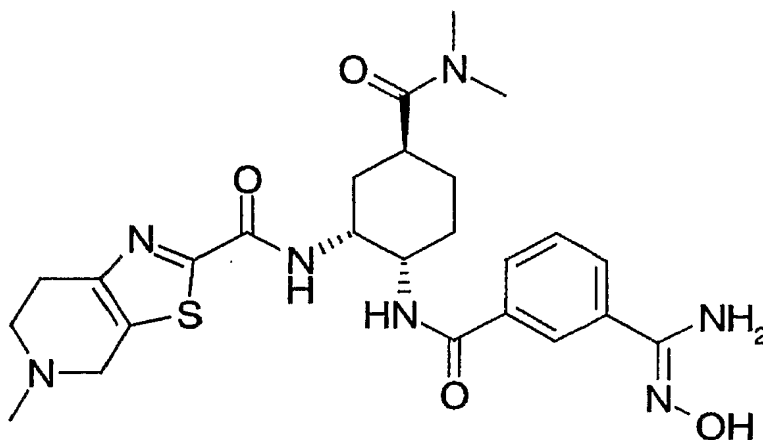


実施例214に記載された方法と同様にして、参考例525で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.66 (1H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 1.90-2.07 (2H, m), 2.22-2.37 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.79-2.91 (3H, m), 2.91-3.03 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.73 (1H, d, J=15.4Hz), 3.74 (1H, d, J=15.4Hz), 4.13-4.21 (1H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=7.1Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (1H, d, J=7.8Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 8.06 (1H, d, J=7.8Hz), 8.12 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 494 (M^+).

[実施例 368] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ({ 3 - [アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



実施例 367 で得た化合物 (270 mg) にエタノール (5.0 ml) およびテトラヒドロフラン (2.0 ml) を加え溶解し、さらにヒドロキシルアミン塩酸塩 (114 mg) およびトリエチルアミン (230 μ l) を室温にて加えた。3 時間加熱還流後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え、分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=7：1)、セファデックスカラム (メタノール)、および分取用逆相高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水-ギ酸系) を用いて精製した後、1 規定塩酸を用いて塩酸塩とし、再度セファデックスカラム (メタノール) を順次用いて精製することにより標題化合物 (175 mg) を白色固体として得た。

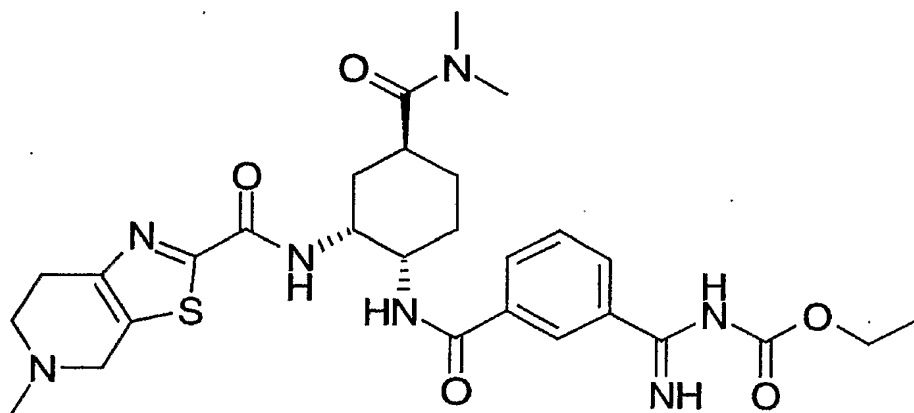
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.53–1.67 (1H, m), 1.78–1.97 (5H, m), 2.84 (3H, s), 2.96–3.15 (2H, m),

3.00 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15–3.26 (2H, m), 3.64 (2H, br. s), 4.09–4.18 (1H, m), 4.55 (2H, br. s), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 528 ($M+H$)⁺.

[実施例 369] (3- { [((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]

ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル} フェニル) (イミノ) メチルカルバミン酸 エチル エステル

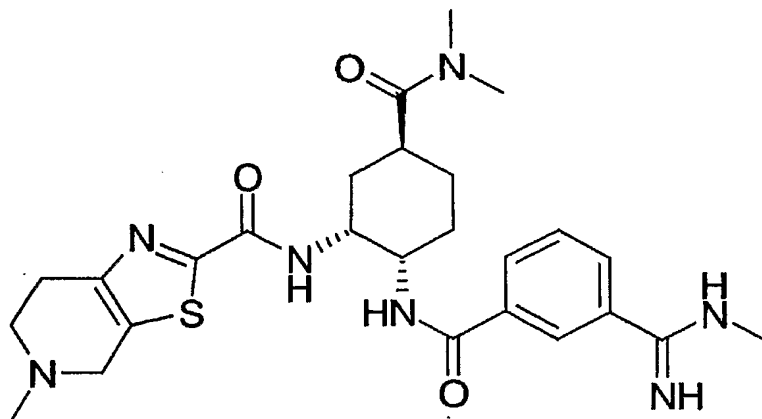


実施例 365と同様にして、参考例 526で記載した化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例 253で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.55–1.71 (1H, m), 1.73–2.05 (3H, m), 2.05–2.35 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.05 (5H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.67–3.

8.0 (2H, m), 4.10–4.35 (3H, m), 4.55–4.67 (1H, m), 7.09 (1H, br. s), 7.40–7.60 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 9.68 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 584 ($M+H$)⁺.

[実施例 370] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-(3-[イミノ(メチルアミノ)メチル]ベンゾイル)アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド ギ酸塩 D22-9226



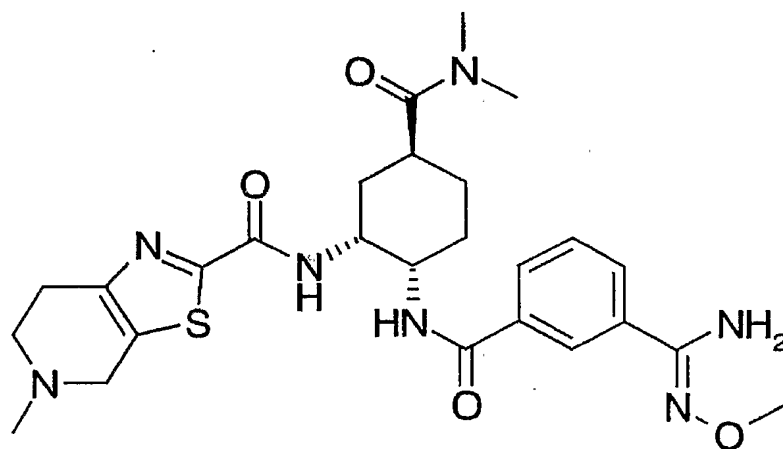
実施例 367 で記載した化合物 (400 mg) に飽和塩酸エタノール溶液 (30 ml) を室温にて加えた。2 日間攪拌後、減圧下濃縮し、白色固体を得た。この固体をメタノール (10 ml) に溶解後、メチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) (30 ml) を室温にて加えた。2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣を分取用逆相高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水-ギ酸系) およびセファデックスカラム (メタノール) を順次用いて精製することにより標題化合物 (152 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40–1.54 (1H, m), 1.57

-1.71 (2H, m), 1.71-1.80 (1H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.68 (2H, d, J=5.6 Hz), 2.75 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.91-3.00 (1H, m), 3.42 (3H, br. s), 3.59 (2H, s), 4.00-4.12 (1H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.34-8.47 (2H, m), 8.89 (1H, d, J=7.6 Hz).

MS (ESI) m/z : 526 (M+H)⁺.

[実施例371] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({3-[アミノ(メトキシイミノ)メチル]ベンゾイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



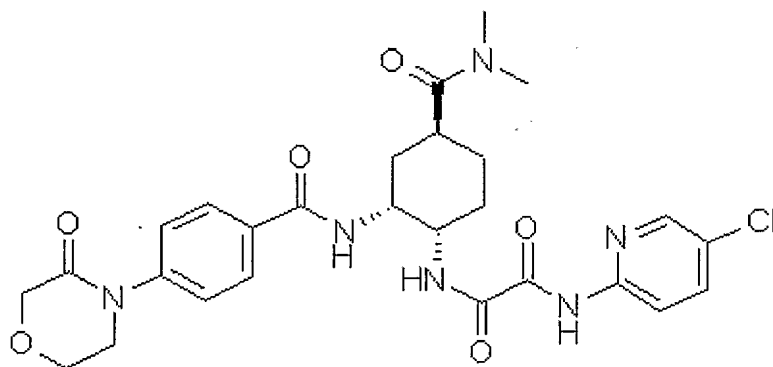
実施例367で記載した化合物(300mg)に飽和塩酸エタノール溶液(30ml)を室温にて加えた。2日間攪拌後、減圧下濃縮し、淡黄色固体を得た。この固体をメタノール(10ml)に溶解後、O-メチルヒドロキシルアミン塩

酸塩（1.01 g）およびトリエチルアミン（1.69 ml）を室温にて加えた。2時間攪拌後、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体とする中圧クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1→7：1）、および分取用逆相高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水－ギ酸系）を順次用いて精製後、1規定塩酸で処理することにより標題化合物（51.8 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.57 (1H, m), 1.63–1.88 (3H, m), 1.88–2.05 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.85–3.85 (5H, m), 2.90 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.04–4.13 (1H, m), 4.42 (1H, s), 4.50–4.60 (1H, m), 4.67 (1H, br. s), 6.22 (2H, br. s), 7.44 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.33–8.50 (2H, m), 11.20–11.60 (1H, br.).

MS (ESI) m/z : 542 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 372] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

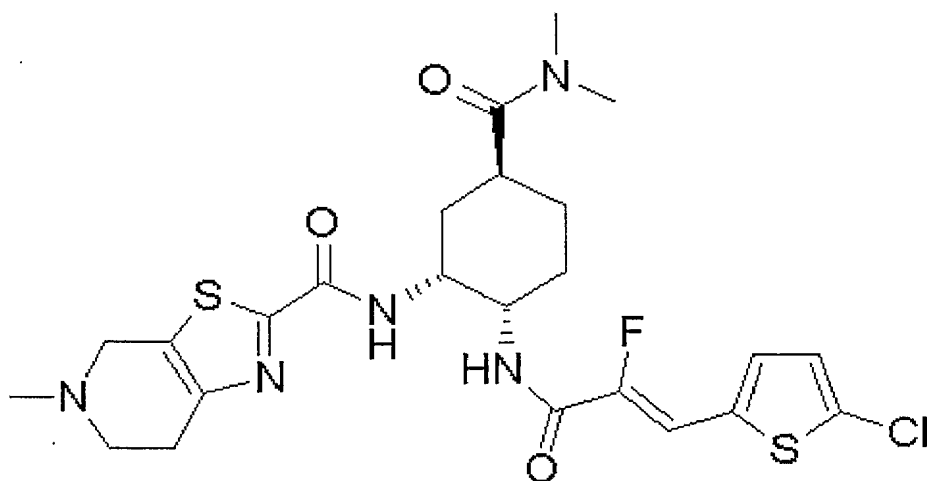


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 531 で得た化合物と参考例 420 で得た化合物を縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72–2.16 (6H, m), 2.78–2.88 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.76–3.80 (2H, m), 4.01–4.08 (3H, m), 4.32 (2H, s); 4.59–4.65 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.38 (2H, dt, $J=8.6, 2.2\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.78 (2H, dt, $J=8.6, 2.2\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.28–8.31 (2H, m), 9.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 571 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[実施例 373] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(Z)-3-(5-クロロチエン-2-イル)-2-フルオロ-2-プロペノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

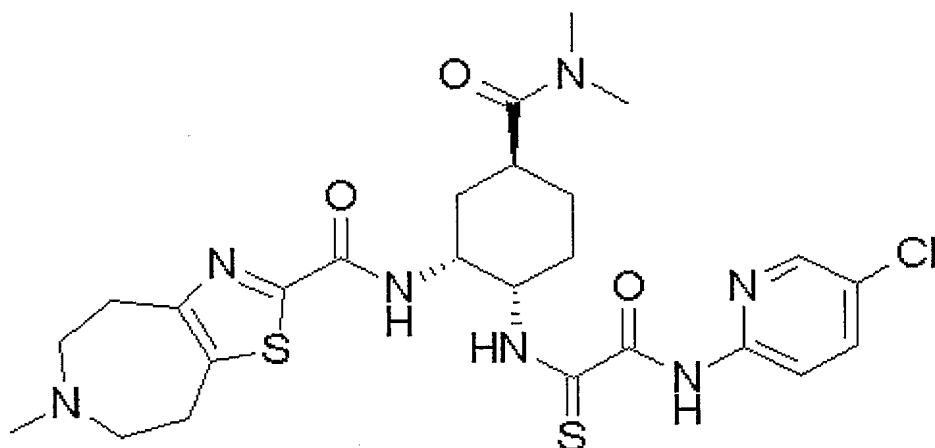


実施例 49 と同様の方法で、参考例 519 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 534 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42–2.01 (6H, m), 2.79 (3H, s), 2.91–3.02 (7H, m), 3.19 (1H, br. s), 3.25 (1H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.70 (1H, br. s), 3.98–4.05 (1H, m), 4.39–4.50 (2H, m), 4.70 (1H, br. s), 7.19 (1H, dd, $J=3.9, 1.7$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=37.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.57 (1H, br. s), 11.38–11.53 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 554 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 374] N- { (1R, 2S, 5S) -2- ({2- [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ) -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-d] アゼピン-2-カルボキサミド塩酸塩

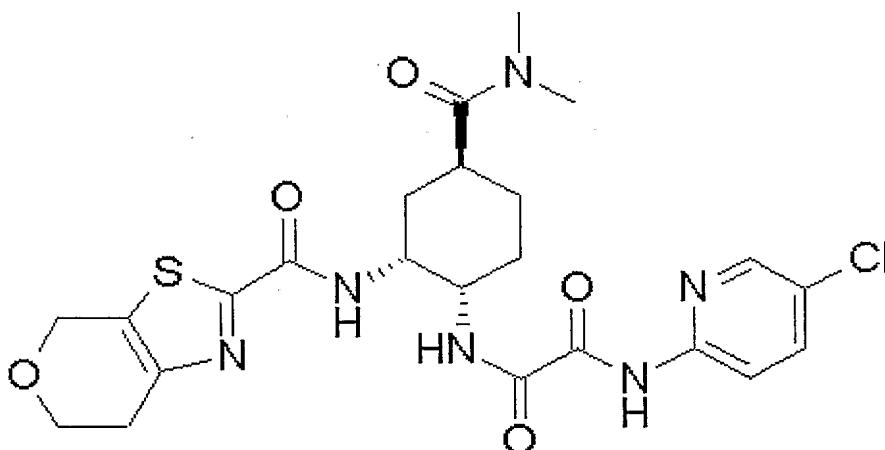


実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 4 2 8 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 5 3 7 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.58 (1H, m), 1.62–1.74 (1H, m), 1.74–1.88 (2H, m), 1.95–2.07 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.45–2.65 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.84–3.08 (7H, m), 3.16–3.72 (7H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.61–4.70 (1H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.59–8.68 (1H, m), 10.56 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 10.85 (1H, br. s), 11.00–11.09 (1H, m).

MSm/z : 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 7 5] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -{(1S, 2R, 4S)-2-[(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル} エタンジアミド

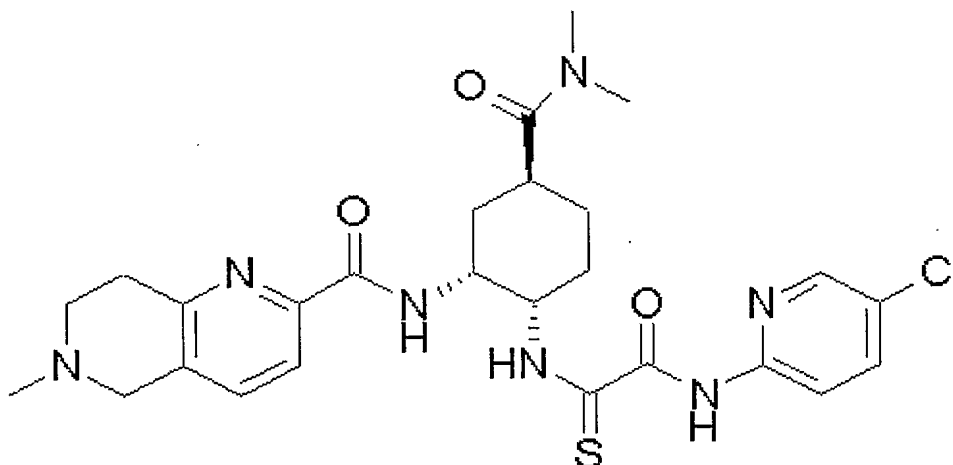


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 26 で得た化合物と参考例 420 で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39–1.56 (1H, m), 1.58–1.80 (3H, m), 1.97–2.13 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (6H, br. s), 3.90–4.06 (3H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 4.83 (2H, s), 7.96–8.06 (2H, m), 8.44 (1H, br. s), 8.61 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.22 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10.25 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 376] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ)-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 6] ナフチリジン-2-カルボキサミド

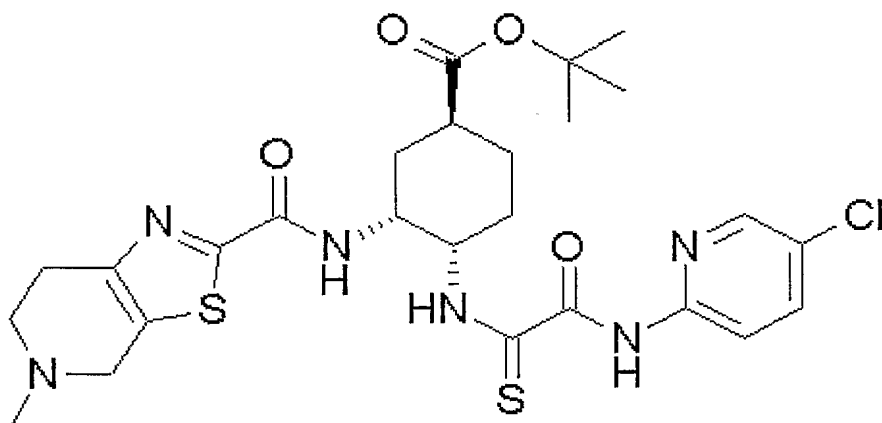


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 428 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 540 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–1.75 (2H, m), 1.80–2.10 (3H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–2.85 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.95–3.10 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.66 (2H, s), 4.45–4.55 (1H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 10.49 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 10.60 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 377] (1S, 3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキシエタンチオイル} アミノ)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 tert–ブチル エステル

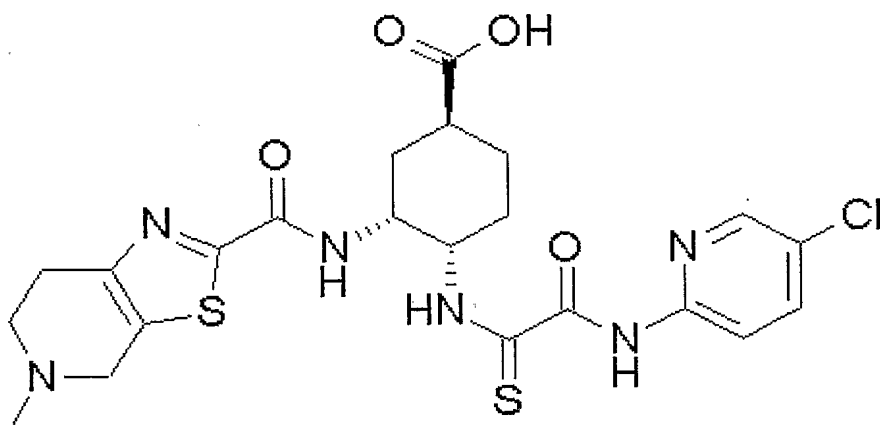


実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 4 3 で得た化合物を参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.58–1.78 (2H, m), 1.95–2.33 (4H, m), 2.49–2.61 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.80–2.88 (2H, m), 2.93–3.00 (2H, m), 3.66–3.79 (2H, m), 4.40–4.54 (1H, m), 4.71–4.84 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.13 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 10.55 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 593 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

〔実施例 378〕 (1S, 3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロ–2–ピリジニル) アミノ]–2–オキソエタンチオイル} アミノ)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ [5, 4–c] ピリジン–2–イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 塩酸塩



実施例 377 で得た化合物 (293 mg) のジオキサン (8.0 ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (10 ml) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジイソプロピルエーテルにて懸濁し濾取した後、得られた粉末を水に溶解し、飽和重曹水で中和した。この水溶液を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に 1 規定塩酸-エタノール溶液 (0.50 ml) を加えて減圧下濃縮し、残渣を水に溶解後、凍結乾燥して標題化合物 (242 mg) を得た。

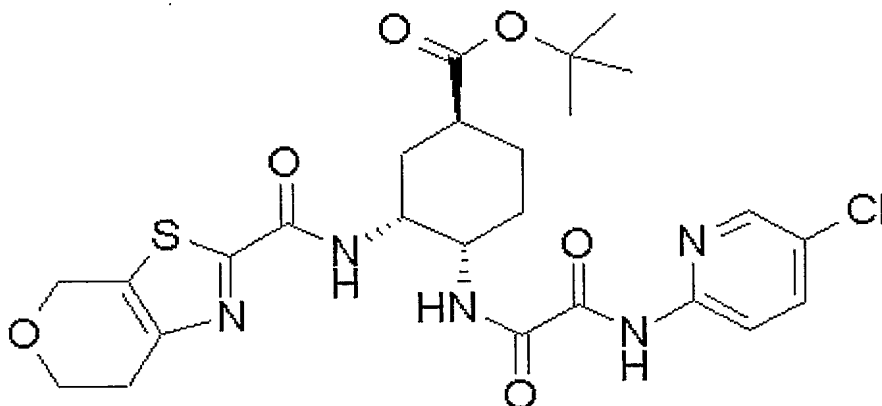
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.64 (1H, m), 1.66–1.86 (2H, m), 1.89–2.04 (1H, m), 2.16–2.32 (2H, m), 2.51–2.64 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.12–3.58 (3H, m), 3.64–3.80 (1H, m), 4.36–4.80 (4H, m), 8.03 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.73 (1H, br. s), 10.57 (1H, s), 10.94–11.45 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 537 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 379] (1S, 3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-3-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]

シクロヘキサンカルボン酸

tert-ブチル エステル



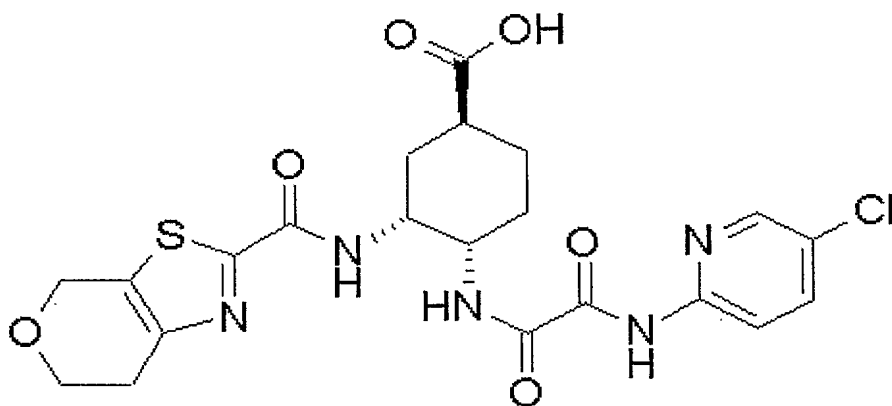
参考例 544 で得た化合物 (307 mg) に 1 規定塩酸-酢酸 エチル エステル溶液 (3.09 ml) を加え、得られた懸濁液を室温で 7 時間攪拌した。さらにこの懸濁液に 2 規定塩酸-酢酸 エチル エステル溶液 (40 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、沈殿した固体を濾取し、減圧下乾燥した。この固体を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、この溶液に参考例 26 で得た化合物 (191 mg), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (288 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg) を加え、室温にて 4 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:49) で精製、標題化合物 (124 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.58–1.76 (2H, m), 1.90–2.21 (4H, m), 2.45–2.55 (1H, m), 2.97 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.99–4.14 (3H, m), 4.62–4.71 (1H, m), 4.88 (2H, br. s), 7.35 (1H,

d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.70 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 564 ($M+H$)⁺.

【実施例380】 (1S, 3R, 4S) - 4 - ({ 2 - [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 3 - [(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸



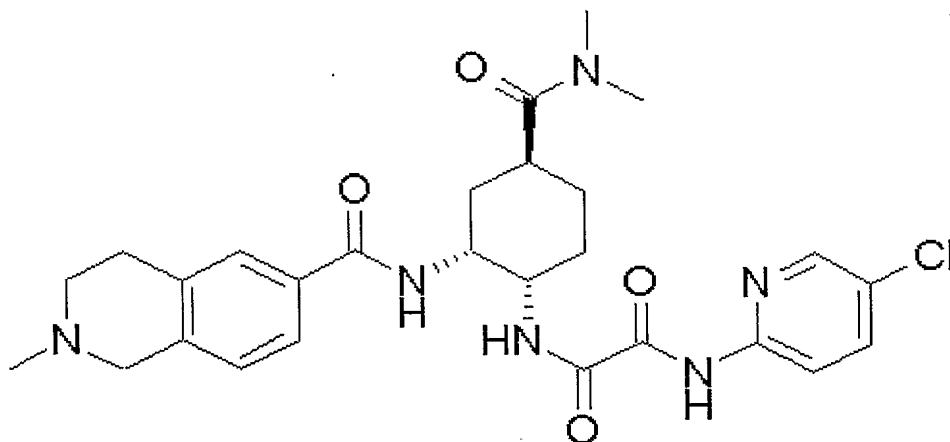
実施例378に記載した方法と同様にして、実施例379で得た化合物から標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.44-1.80 (3H, m), 1.83-2.11 (2H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.92 (2H, br. s), 3.90-4.10 (3H, m), 4.33 (1H, br. s), 4.84 (2H, br. s), 7.98-8.07 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 9.19 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10.27 (1H, s), 12.23 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 508 ($M+H$)⁺.

【実施例381】 N¹ - (5-クロロピリジン-2-イル) - N² - ((1S,

2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



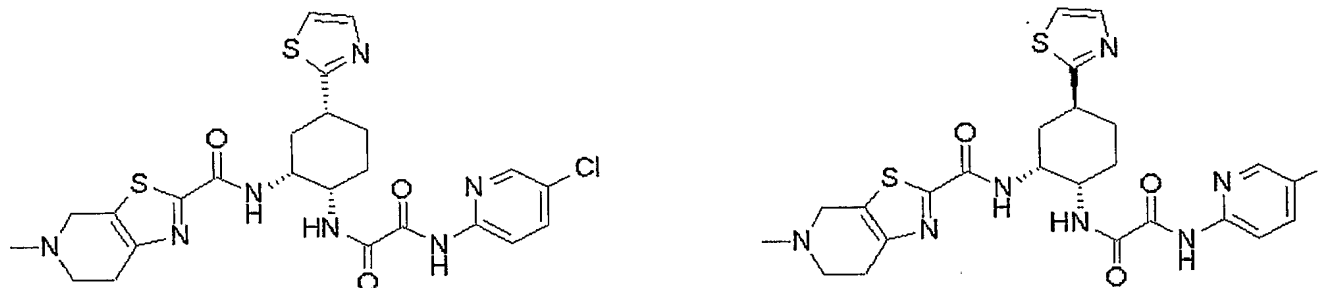
実施例 2 と同様にして、参考例 5 4 5 の化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例 4 2 0 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31–1.46 (1H, m), 1.49–1.72 (3H, m), 1.75–2.01 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.90–3.06 (1H, m), 3.05–3.42 (3H, m), 3.49–3.61 (1H, m), 3.80–3.92 (1H, m), 4.13–4.48 (3H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.85–7.95 (2H, m), 7.95–8.05 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.84–8.96 (1H, m), 10.16 (1H, s), 11.10 (1H, br. s).

MSm/z : 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 8 2] N^1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 - [(1 S, 2 R, 4 R) - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (チアゾール

−2−イル) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩および N¹−(5−クロロピリジン−2−イル) −N²−[(1S, 2R, 4S) −2−{[(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−イル) カルボニル] アミノ} −4−(チアゾール−2−イル) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩



実施例 214に記載された方法と同様にして、参考例 549 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、得られた 2 種の立体異性体を再び塩酸で処理して標題化合物を得た。

低極性化合物：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.60−1.84 (2H, m), 1.86−1.97 (1H, m), 2.00−2.14 (2H, m), 2.21−2.34 (1H, m), 2.89 (3H, br. s), 3.01−3.52 (4H, m), 3.61−3.74 (1H, m), 4.06−4.49 (3H, m), 4.63−4.75 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.75 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.98−8.10 (2H, m), 8.44 (1H, br. s), 8.78−8.87 (1H, m), 9.13−9.29 (1H, m), 10.34−10.42 (1H, m), 11.66 (1H, br. s).

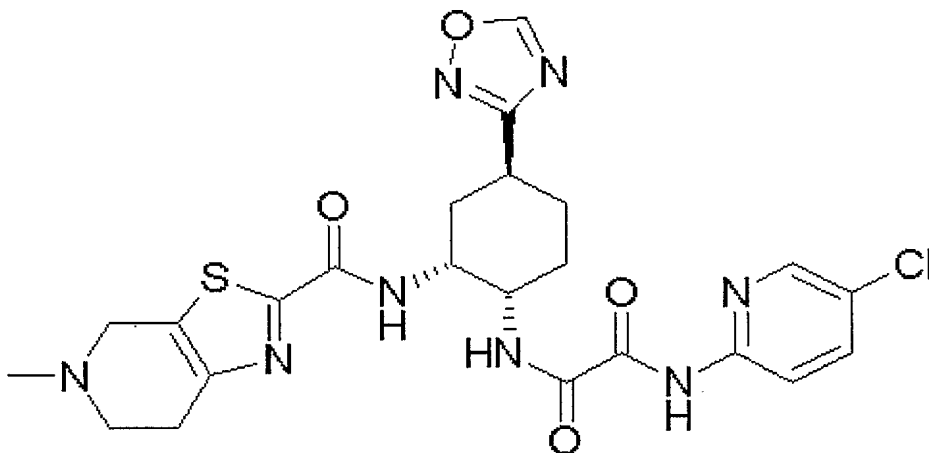
MS (FAB) m/z : 560 (M+H)⁺.

高極性化合物：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67−1.80 (2H, m), 1.89−1.99 (1H, m), 2.10−2.25 (2H, m), 2.30−2.46 (1H, m), 2.90 (3H, br. s), 3.08−3.5

3 (4H, m), 3.65–3.76 (1H, m), 4.05–4.53 (3H, m), 4.64–4.75 (1H, m), 7.62 (1H, br. s), 7.73 (1H, br. s), 7.97–8.10 (2H, m), 8.44 (1H, br. s), 8.69–8.81 (1H, m), 9.18–9.34 (1H, m), 10.20–10.35 (1H, m), 11.48–11.92 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 560 (M+H)⁺.

[実施例383] N¹–(5–クロロピリジン–2–イル)–N²–[(1S, 2R, 4S)–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–4–(1, 2, 4–オキサジアゾール–3–イル)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩



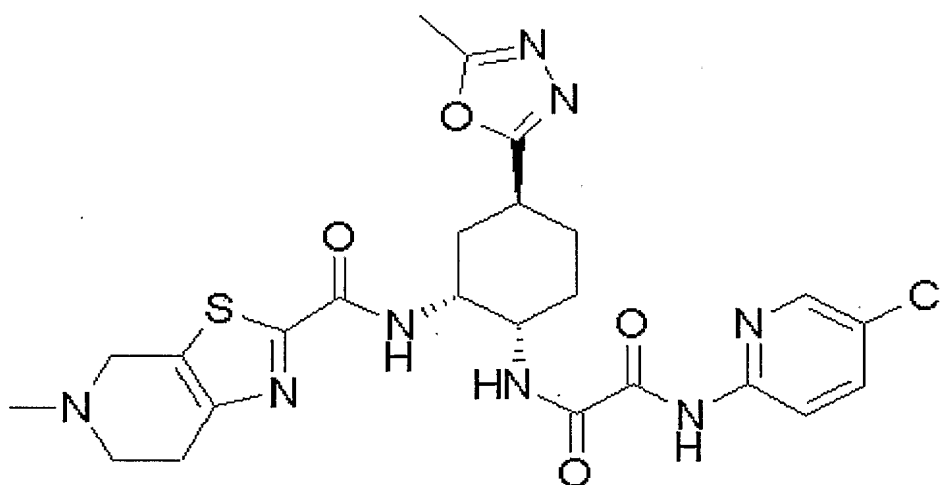
実施例214に記載された方法と同様にして、参考例550で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理して標題化合物を得た。

¹H–NMR (DMSO–d₆) δ: 1.64–1.79 (2H, m), 1.84–1.95 (1H, m), 2.01–2.22 (2H, m), 2.30–2.43 (1H, m), 2.91 (4H, br. s), 3.19 (2H, br. s), 3.34–3.79 (2H, m), 4.06–4.17 (1H, m), 4.35–4.75 (3H, m), 7.97–8.06 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=7.1 Hz), 9.21 (1H, br. s),

9. 51 (1H, s), 10. 28 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 545 (M+H)⁺.

[実施例384] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル]エタンジアミド塩酸塩



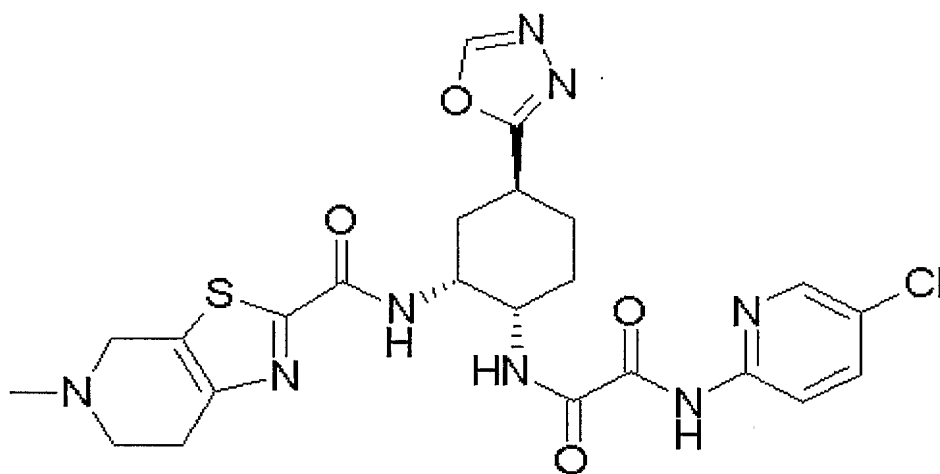
実施例214に記載された方法と同様にして、参考例552で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 66-1. 80 (2H, m), 1. 87-1. 96 (1H, m), 2. 04-2. 20 (2H, m), 2. 35-2. 43 (1H, m), 2. 45 (3H, s), 2. 93 (3H, s), 3. 16-3. 31 (2H, m), 3. 43-3. 57 (2H, m), 3. 63-3. 80 (1H, m), 4. 08-4. 19 (1H, m), 4. 37-4. 52 (2H, m), 4. 65-4. 82 (1H, m), 7. 99-8. 08 (2H, m), 8. 44-8. 48 (1H, m), 8. 84 (1H, d, J=6. 8Hz), 9. 22 (1H, br. s), 10. 30 (1H, s), 10. 96-11. 25 (1H,

m) .

MS (EI) m/z : 558 (M⁺) .

[実施例 385] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル]エタンジアミド

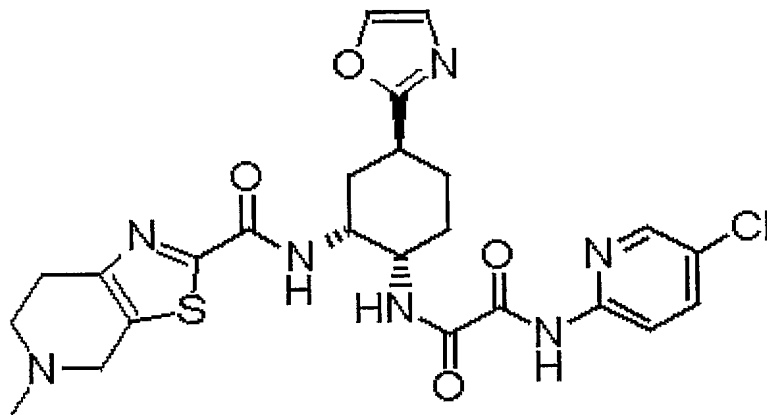


実施例 214に記載された方法と同様にして、参考例 554で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.72-2.00 (2H, m), 2.13-2.23 (2H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.80-2.91 (2H, m), 2.93-3.00 (2H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.38 (1H, s), 9.72 (1H, s) .

MS (FAB) m/z : 545 ($M+H$)⁺.

[実施例 386] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1*S*, 2*R*, 4*S*)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(1, 3-オキサゾール-2-イル)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩



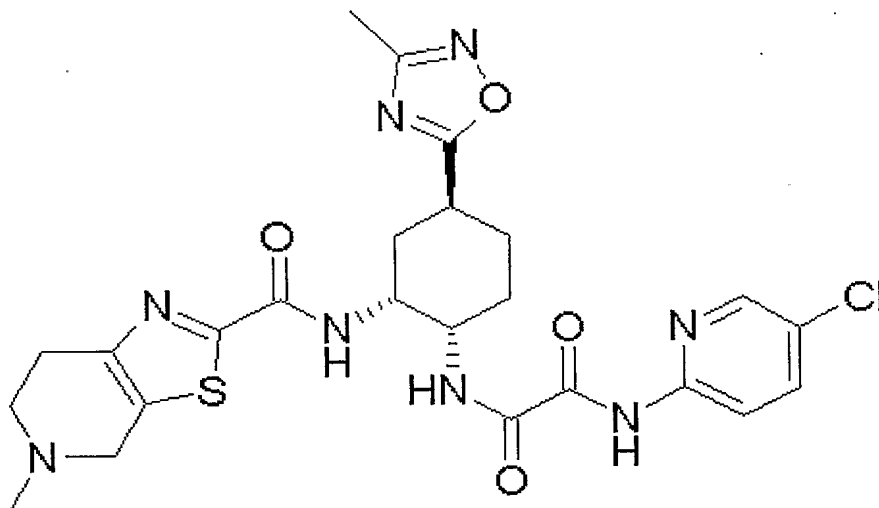
実施例 214に記載した方法と同様にして、参考例 556で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.65-1.82 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.01-2.22 (2H, m), 2.31-2.48 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.08-3.74 (4H, m), 3.65-3.83 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 4.36-4.55 (2H, m), 4.65-4.82 (1H, m), 7.14 (1H, s), 8.00-8.17 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.77-8.90 (1H, m), 9.14-9.34 (1H, m), 10.25-10.40 (1H, m), 11.35-11.68 (1H, m).

MS m/z : 544 ($M+H$)⁺.

[実施例 387] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -(1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-

2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

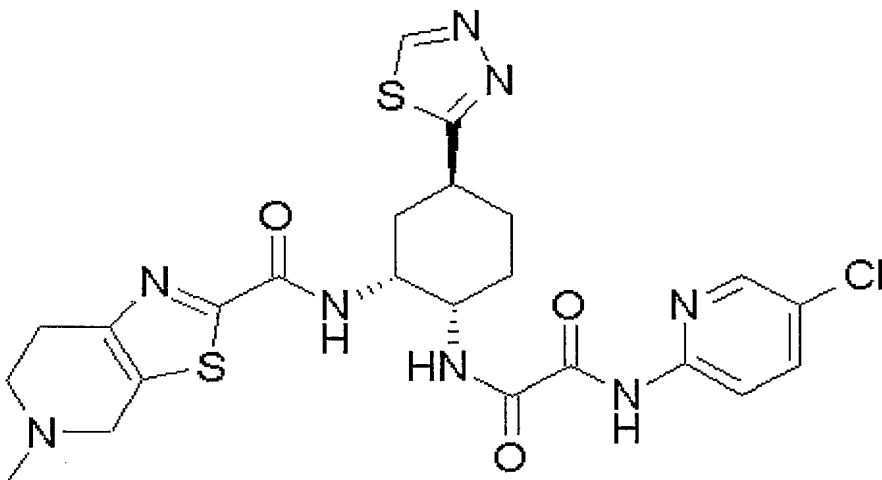


参考例 560 で得た化合物 (110 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、この溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (5 ml) を加えて室温で 3 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、この溶液に参考例 266 で得た化合物 (71.1 mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (42.7 mg) および 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (80.9 mg) を順次加えて室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 19) で精製した。得られたフリー体に 1 規定塩酸エタノール溶液を加えて濃縮し、ジエチルエーテルを加え沈殿した無色粉末を濾取して、標題化合物 (69.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65-1.85 (2H, m), 1.89-1.92 (1H, m), 2.05-2.22 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.35-2.46 (1H, m), 2.93 (3H, br. s), 3.0

5-3. 56 (4H, m), 3. 65-3. 78 (1H, m), 4. 05-4. 18 (1H, m), 4. 35-4. 53 (2H, m), 4. 65-4. 83 (1H, m), 7. 97-8. 10 (2H, m), 8. 46 (1H, br. s), 8. 78-8. 90 (1H, m), 9. 15-9. 32 (1H, m), 10. 30 (1H, br. s), 10. 90-11. 30 (1H, m). MS (FAB) m/z : 559 (M+H)⁺.

[実施例388] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-[(1S, 2R, 4S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩



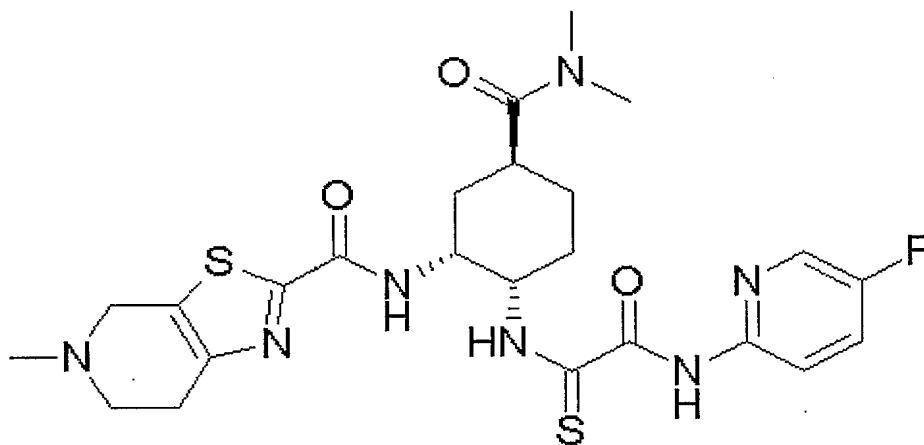
実施例387に記載された方法と同様にして、参考例562で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例266で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 68-1. 86 (2H, m), 1. 96-2. 08 (1H, m), 2. 11-2. 28 (2H, m), 2. 38-2. 47 (1H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 10-3. 30 (1H, m), 3. 37-3. 62 (2H, m), 3. 63-3. 80 (1H, m), 4. 11-4. 23 (1H, m), 4. 38-4. 51 (2H, m), 4. 65-4. 81 (1

H, m), 7.99–8.08 (2H, m), 8.44–8.48 (1H, m), 8.76–8.84 (1H, m), 9.20–9.34 (1H, m), 9.52 (1H, s), 10.29 (1H, br. s), 10.99–11.33 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 561 ($M+H$)⁺.

[実施例389] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



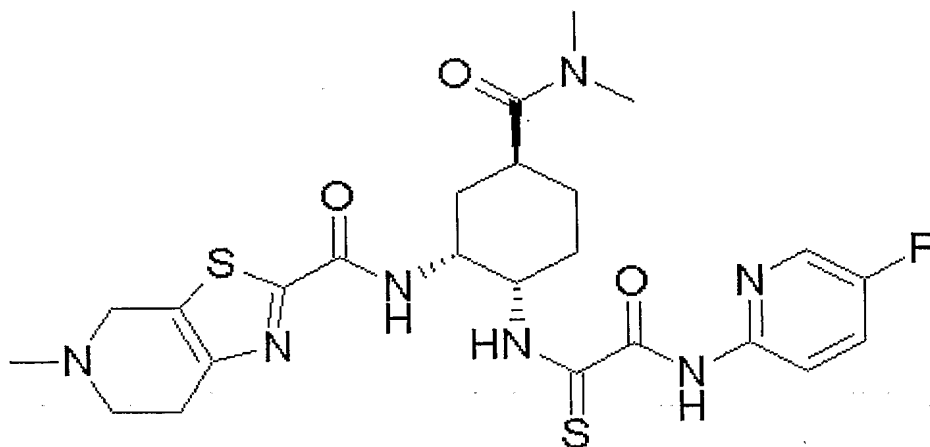
参考例563で得た化合物(76.3g)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0L)溶液に、参考例10で得た化合物(38.4g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(28.8g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(37.6g)、ジイソプロピルエチルアミン(35mL)を加え、室温で63時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン(1.2L)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500mL)を加えた。水層より塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1→10:1)で精製し、得られた粉末(77.2g)を塩化

メチレン（500ml）に溶解し、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。再び塩化メチレン（250ml）を加え、ジエチルエーテル（1L）を滴下し、0℃で30分間攪拌後、濾取して標題化合物（71.5g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61–1.75 (1H, m), 1.78–2.21 (5H, m), 2.19 (3H, s), 2.27–2.37 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.77–2.95 (4H, m), 2.96 (3H, s), 3.70 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.75 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.48–4.57 (1H, m), 4.76–4.85 (1H, m), 7.40–7.49 (2H, m), 8.21 (2H, dd, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$), 10.06 (1H, br. d, $J=7.6\text{Hz}$), 10.55 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例390] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミドクエン酸 1水和物



実施例389で得た化合物（6.26g）を20%含水エタノール100mlに懸濁させ、1Mクエン酸水溶液11.4mlを加えた。60℃にて加熱攪拌し

ながら、20%含水エタノールを徐々に加え溶解した。熱時ろ過後、攪拌しながら室温まで放冷し1日放置した。析出晶をろ取し、室温にて2時間減圧乾燥し、1日放置して標題化合物(6.95g)を得た。

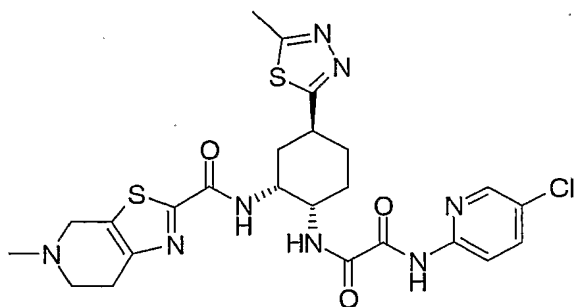
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44–1.56 (1H, m), 1.64–1.72 (1H, m), 1.74–1.84 (2H, m), 2.05 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 2.21–2.32 (1H, m), 2.47–2.53 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.71 (2H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 2.62 (2H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 2.79 (3H, s), 2.94–3.01 (2H, m), 2.94 (3H, s), 4.48–4.56 (1H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 7.86–7.90 (1H, dt, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J=9.2, 3.7\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 10.53 (1H, s), 11.11 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値: C; 47.55, H; 5.32, N; 12.94, F; 2.51, S;

8.46 実測値: C; 47.48, H; 5.10, N; 13.05, F; 2.55, S; 8.61 mp (分解): 176~179°C

[実施例391] $\text{N}^1-(5\text{-クロロピリジン-2-イル})-\text{N}^2-[(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})-2-\{[(5\text{-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-4-(5\text{-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル})\text{シクロヘキシル}]\text{エタンジアミド}$
塩酸塩

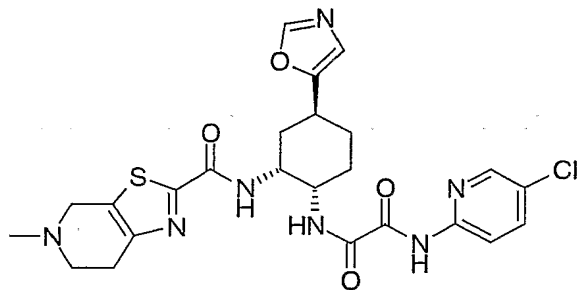


実施例 387 に記載された方法と同様にして、参考例 566 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 266 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.67–1.82 (2H, m), 1.92–2.03 (1H, m), 2.06–2.26 (2H, m), 2.35–2.44 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.13–3.27 (2H, m), 3.40–3.56 (2H, m), 3.66–3.80 (1H, m), 4.09–4.22 (1H, m), 4.37–4.51 (2H, m), 4.64–4.82 (1H, m), 7.98–8.07 (2H, m), 8.44–8.48 (1H, m), 8.79 (1H, br. s), 9.16–9.34 (1H, m), 10.29 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 575 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 392] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(1, 3-オキサゾール-5-イル)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩

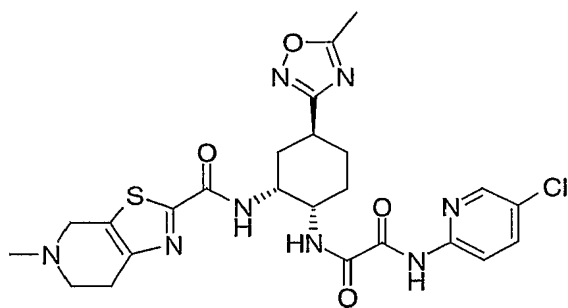


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 5 6 8 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 1 0 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.87 (3H, m), 1.97–2.40 (3H, m), 2.93 (3H, s), 2.96–3.83 (5H, m), 4.04–4.16 (1H, m), 4.30–4.53 (2H, m), 4.62–4.80 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.96–8.10 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.66–8.80 (1H, m), 9.17–9.37 (1H, m), 10.24–10.37 (1H, m), 11.20–11.54 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 3 9 3] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



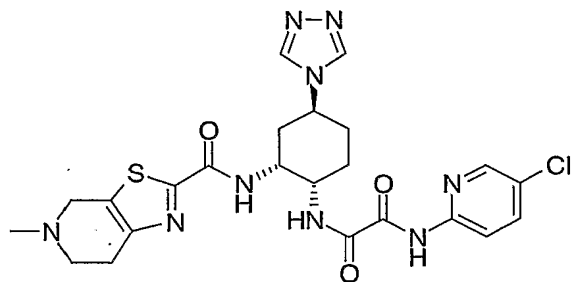
実施例 3 8 7 に記載された方法と同様にして、参考例 5 7 2 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 2 6 6 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.63–1.79 (2H, m), 1.8

0-1.94 (1H, m), 1.98-2.24 (2H, m), 2.27-2.41 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.04-3.88 (6H, m), 4.06-4.18 (1H, m), 4.29-4.53 (2H, m), 7.98-8.10 (2H, m), 8.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 9.23 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 10.31 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 559 ($M+H$)⁺.

[実施例 394] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((1S, 2R, 4S)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ }-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

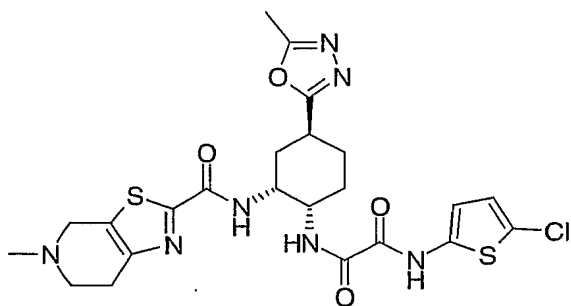


実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 576 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 564 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.69-1.79 (1H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.17-2.40 (3H, m), 2.92 (3H, s), 3.02-3.84 (4H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.35-4.83 (4H, m), 7.99-8.05 (2H, m), 8.45-8.47 (1H, m), 8.65 (2H, s), 8.69-8.76 (1H, m), 9.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 10.29 (1H, s), 11.49 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 544 (M+H)⁺.

[実施例 395] N¹-(5-クロロ-2-チエニル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド クエン酸塩



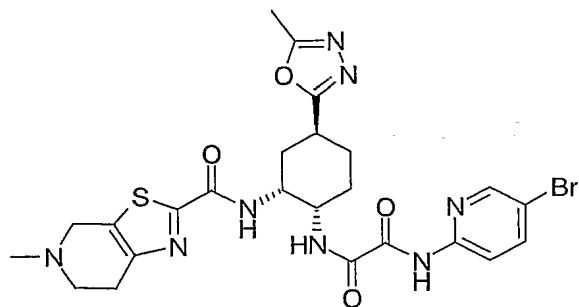
参考例 356 の化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩 (249 mg) と参考例 577 で得た化合物 (317 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (308 mg)、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (159 mg) を 0℃ で加え、室温にて 11 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下濃縮して得られた固体を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (10 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応混液を減圧濃縮し得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (262 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (174 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (308 mg)、および トリエチルアミン (149 μl) を室温にて加えた。反応液を 19 時間攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１０：１）にて精製した。得られた化合物をエタノールに溶解し、ヘキサンを加えて析出した固体を濾取した。得られた固体（３７１ｍｇ）にエタノール（１５ｍｌ）とクエン酸１水和物（１３８ｍｇ）を加えて溶解し、減圧濃縮した後、水を加えて３回共沸した後、乾燥して標題化合物（５０３ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : １．６９－１．８４（２Ｈ，ｍ），１．８７－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．０５－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．３５－２．５２（１Ｈ，ｍ），２．４８（３Ｈ，ｓ），２．６５（２Ｈ，ｄ， $J=15.4\text{Hz}$ ），２．７５（２Ｈ，ｄ， $J=15.4\text{Hz}$ ），２．９８（３Ｈ，ｓ），３．０３－３．８４（５Ｈ，ｍ），３．８４－３．９５（２Ｈ，ｍ），４．１０－４．２１（１Ｈ，ｍ），４．３８－４．４８（１Ｈ，ｍ），６．９３（１Ｈ，ｄ， $J=4.4\text{Hz}$ ），６．９８（１Ｈ，ｄ， $J=4.4\text{Hz}$ ），８．７７（１Ｈ，ｄ， $J=7.6\text{Hz}$ ），９．２２（１Ｈ，ｄ， $J=8.4\text{Hz}$ ），１２．３４（１Ｈ，ｓ）。

$\text{MS (ESI)} m/z$: ５６４ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

〔実施例３９６〕 N^1 －（５－ブロモ－２－ピリジニル）－ N^2 －（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－２－{〔（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ c 〕ピリジン－２－イル）カルボニル〕アミノ}シクロヘキシル）エタンジァミド 塩酸塩

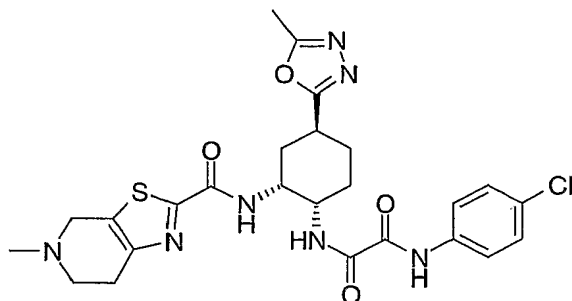


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 5 7 9 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 5 6 4 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 7 0 – 2. 1 5 (5 H, m), 2. 3 2 – 2. 4 3 (1 H, m), 2. 4 5 (3 H, s), 2. 9 2 (3 H, s), 3. 1 0 – 3. 3 0 (3 H, m), 3. 4 9 (1 H, br. s), 3. 7 0 (1 H, br. s), 4. 0 9 – 4. 1 7 (1 H, m), 4. 3 8 – 4. 5 2 (2 H, m), 4. 6 9 (1 H, br. s), 7. 9 9 (1 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 1 3 (1 H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 8. 5 3 (1 H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8. 8 3 (1 H, br. s), 9. 2 2 (1 H, br. s), 10. 2 8 (1 H, s), 11. 4 3 (1 H, br. s).

MS (FAB) m/z : 603 ($M+H$) $^+$.

[実施例 3 9 7] N^1 – (4-クロロフェニル) – N^2 – ((1S, 2R, 4S) – 4 – (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) – 2 – {[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド クエン酸塩



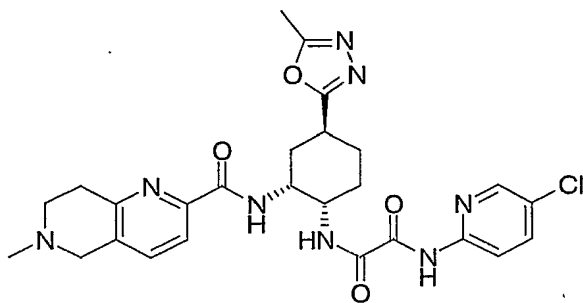
実施例 3 9 5 に記載した方法と同様にして、参考例 5 7 7 で得た化合物を参考例 3 7 4 で得た化合物と縮合後、塩酸処理により脱保護、参考例 1 0 で得た化合物と縮合、ついでクエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 6 6 – 1. 8 2 (2 H, m), 1. 8

5-1. 97 (1H, m), 2. 02-2. 23 (2H, m), 2. 34-2. 48 (1H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 63 (2H, d, J=15. 4Hz), 2. 72 (2H, d, J=15. 4Hz), 2. 95 (3H, s), 3. 03-3. 82 (5H, m), 3. 84-3. 92 (2H, m), 4. 07-4. 20 (1H, m), 4. 37-4. 46 (1H, m), 7. 42 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 84 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 78 (1H, d, J=7. 3Hz), 9. 13 (1H, d, J=8. 1Hz), 10. 83 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 558 (M+H)⁺.

[実施例398] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-{ [(6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 6]ナフチリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド クエン酸塩



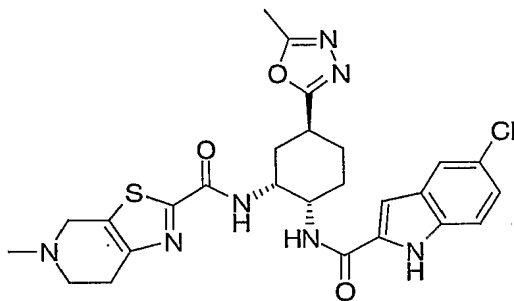
実施例395に記載した方法と同様にして、参考例577で得た化合物を参考例266で得た化合物と縮合後、塩酸処理により脱保護、参考例540で得た化合物と縮合、ついでクエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 70-1. 87 (2H, m), 1. 90-2. 21 (3H, m), 2. 29-2. 40 (1H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 59 (3H, s), 2. 62 (2H, d, J=15. 4Hz), 2. 71 (2H, d, J=15. 4Hz), 2. 90-3. 80 (5H, m), 3.

8.7-8.95 (2H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.98-8.07 (2H, m), 8.44-8.48 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.31 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 553 ($M+H$)⁺.

[実施例 399] N-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド クエン酸塩



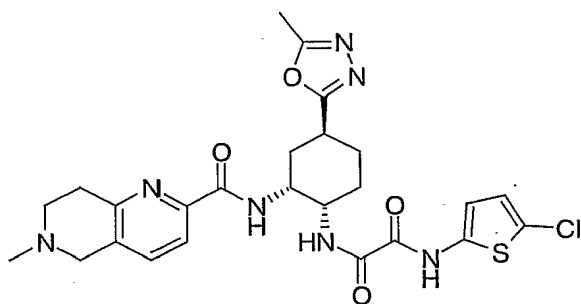
実施例 395に記載した方法と同様にして、参考例 577で得た化合物を5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合後、塩酸処理により脱保護、参考例 10で得た化合物と縮合、ついでクエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.71-1.85 (2H, m), 1.90-2.21 (3H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.63 (2H, d, $J=15.2$ Hz), 2.72 (2H, d, $J=15.2$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.05-3.95 (7H, m), 4.20-4.31 (1H, m), 4.49-4.58 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

z), 8.40 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 554 (M+H)⁺.

[実施例400] N¹-(5-クロロ-2-チエニル)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-{[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,6]ナフチリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド クエン酸塩

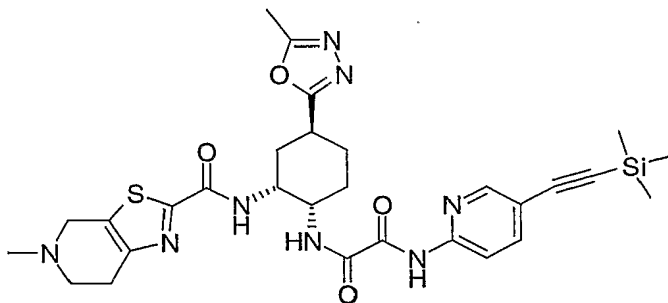


実施例395に記載した方法と同様にして、参考例356の化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例577で得た化合物とを縮合後、塩酸処理により脱保護、参考例540で得た化合物と縮合、ついでクエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70-1.86 (2H, m), 1.90-2.21 (3H, m), 2.27-2.39 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.61 (2H, d, J=15.4 Hz), 2.71 (2H, d, J=15.4 Hz), 2.98-3.95 (7H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.47-4.56 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.95 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.32 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 558 (M+H)⁺.

[実施例 401] N^1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - N^2 - { 5 - [2 - (トリメチルシリル) エチニル] ピリジン-2-イル } エタンジアミド

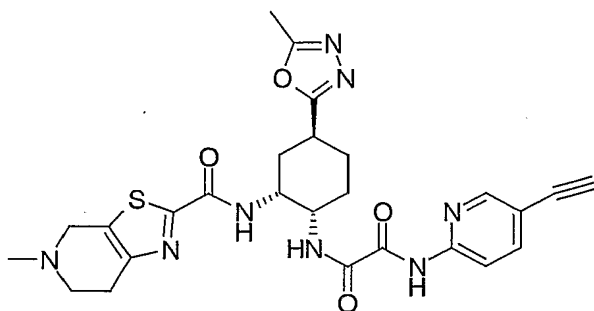


参考例 455 に記載した方法と同様にして、実施例 396 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.26 (9H, s), 1.77-1.92 (2H, m), 2.08-2.43 (4H, m), 2.52 (6H, s), 2.81-2.89 (2H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=8.4, 2.3$ Hz), 8.11-8.17 (2H, m), 8.44 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 621 ($M+H$) $^+$.

[実施例 402] N^1 - (5-エチニルピリジン-2-イル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

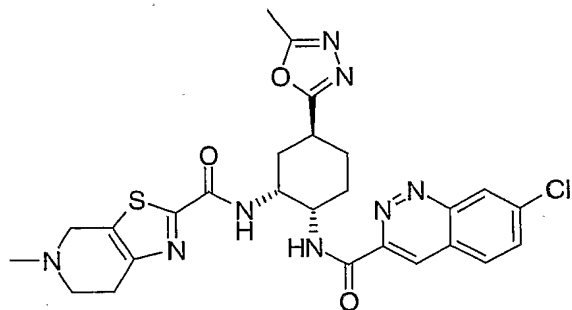


実施例 401 で得た化合物 (617 mg) のメタノール (30 ml) 溶液に、フッ化カリウム (116 mg) を加えて室温で 7 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、水を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝93：7) で精製した。得られた固体をメタノールに溶かし、水を加えて溶媒を減圧下に留去し、標題化合物 (287 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–1.96 (2H, m), 2.07–2.19 (2H, m), 2.27 (1H, br. s), 2.41 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 2.52 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.88–3.07 (4H, m), 3.22 (1H, s), 3.27 (1H, br. s), 3.76–3.92 (2H, m), 4.20 (1H, s), 4.71–4.76 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 9.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 403] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-3-シンノリンカルボキサミド クエン酸塩

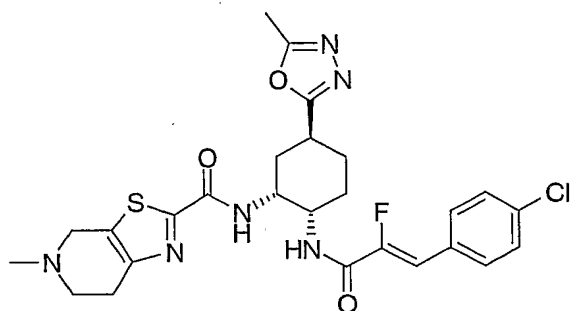


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 5 8 0 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 1 0 で得た化合物と縮合後、クエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 7 5 – 1. 9 0 (2 H, m), 1. 9 1 – 2. 0 3 (1 H, m), 2. 1 0 – 2. 2 2 (1 H, m), 2. 2 5 – 2. 5 2 (2 H, m), 2. 4 7 (3 H, s), 2. 6 3 (2 H, d, $J=15.4$ Hz), 2. 7 3 (2 H, d, $J=15.4$ Hz), 2. 9 6 (3 H, s), 3. 0 0 – 3. 9 5 (7 H, m), 4. 4 1 – 4. 5 8 (2 H, m), 8. 0 2 (1 H, d d d, $J=8.8, 2.0, 2.0$ Hz), 8. 3 9 (1 H, d d, $J=8.8, 1.6$ Hz), 8. 6 5 – 8. 7 0 (1 H, m), 8. 9 0 – 8. 9 4 (1 H, m), 9. 0 0 (1 H, d, $J=6.8$ Hz), 9. 6 6 (1 H, d, $J=8.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 5 6 7 ($M+H$) $^+$.

[実施例 4 0 4] N-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロアクリロイル]アミノ}-5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド
クエン酸塩

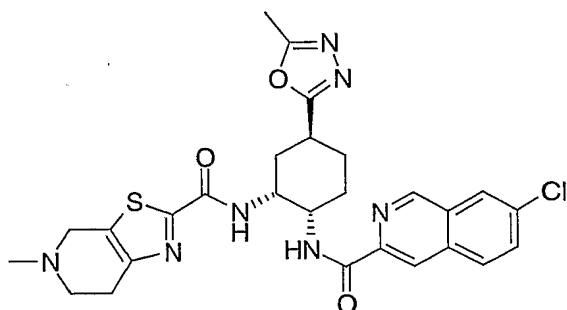


実施例 395 に記載した方法と同様にして、参考例 577 で得た化合物を参考例 516 で得た化合物と縮合後、塩酸処理により脱保護、参考例 10 で得た化合物と縮合、ついでクエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.66–1.80 (2H, m), 1.85–1.96 (1H, m), 2.00–2.16 (2H, m), 2.30–2.41 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.63 (2H, d, $J=15.6$ Hz), 2.72 (2H, d, $J=15.6$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.10–3.95 (7H, m), 4.11–4.22 (1H, m), 4.40–4.50 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=38.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 559 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 405] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-3-イソキノリンカルボキサミド クエン酸塩

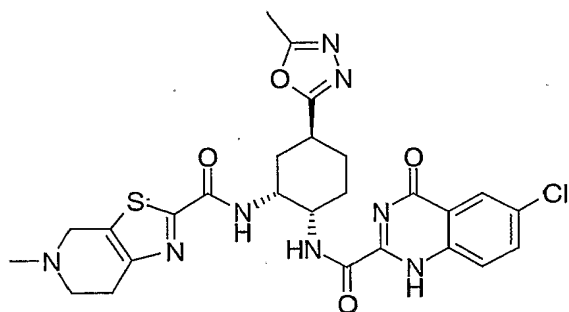


実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 581 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、クエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.86 (2H, m), 1.89–2.03 (1H, m), 2.05–2.19 (1H, m), 2.20–2.34 (1H, m), 2.34–2.49 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.63 (2H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 2.72 (2H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.00–3.80 (5H, m), 3.84–3.91 (2H, m), 4.30–4.42 (1H, m), 4.47–4.56 (1H, m), 7.91 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.37–8.41 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 9.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9.36 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 406] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-キナゾリンカルボキサミド クエン酸塩

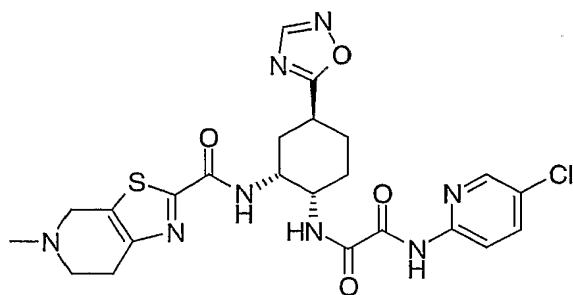


実施例 395 に記載した方法と同様にして、参考例 577 で得た化合物を参考例 349 で得た化合物と縮合後、塩酸処理により脱保護、参考例 10 で得た化合物と縮合、ついでクエン酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71–1.88 (2H, m), 1.90–2.02 (1H, m), 2.07–2.26 (2H, m), 2.34–2.44 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.63 (2H, d, $J=15.4$ Hz), 2.73 (2H, d, $J=15.4$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.17–3.94 (7H, m), 4.18–4.30 (1H, m), 4.46–4.56 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.89–7.94 (1H, m), 8.08–8.13 (1H, m), 8.76–8.85 (1H, m), 8.96–9.06 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 407] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩

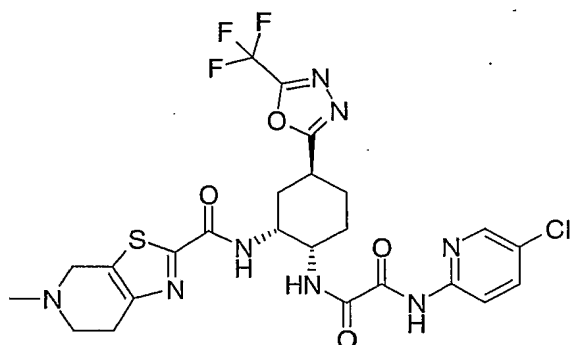


実施例 387 に記載された方法と同様にして、参考例 583 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 266 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.85 (2H, m), 1.92–2.05 (1H, m), 2.09–2.23 (2H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.11–3.57 (4H, m), 3.71 (1H, br. s), 4.14 (1H, br. s), 4.44 (2H, br. s), 4.64–4.79 (1H, m), 7.98–8.09 (2H, m), 8.46 (1H, br. s), 8.84 (1H, br. s), 8.91 (1H, br. s), 9.15–9.33 (1H, m), 10.29 (1H, br. s), 11.36–11.67 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 408] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -{(1S, 2R, 4S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-[5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]シクロヘキシル}エタンジアミド 塩酸塩

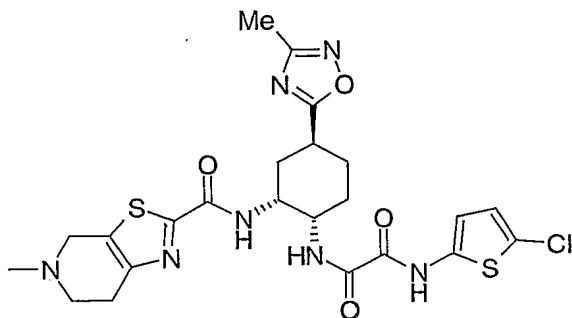


実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 586 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–1.88 (2H, m), 1.95–2.06 (1H, m), 2.10–2.23 (2H, m), 2.42–2.49 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.09–3.81 (5H, m), 4.15 (1H, br. s), 4.33–4.56 (2H, m), 4.57–4.79 (1H, m), 7.99–8.08 (2H, m), 8.46 (1H, br. s), 8.86 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 9.24 (1H, br. s), 10.30 (1H, s), 11.48 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 613 ($M+H$) $^+$.

[実施例 409] N^1 -(5-クロロ-2-チエニル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

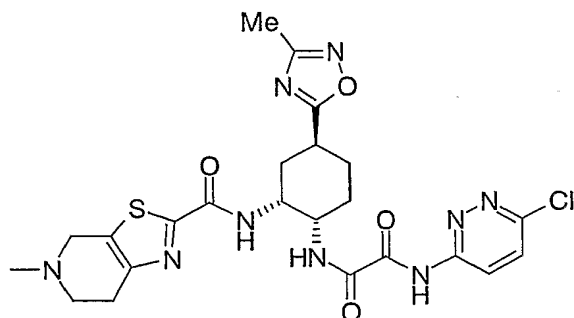


実施例 387 に記載された方法と同様にして、参考例 560 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 356 の化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.82 (2H, m), 1.90–1.99 (1H, m), 2.06–2.18 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.36–2.46 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.21 (2H, br. s), 3.32–3.38 (1H, m), 3.50 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 4.08–4.16 (1H, m), 4.37–4.74 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 9.15 (1H, br. s), 11.43 (1H, br. s), 12.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 410] N^1 -(6-クロロピリダジン-3-イル)- N^2 -((1S, 2R, 4S)-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

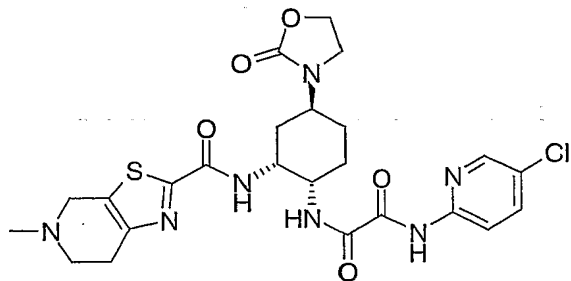


実施例 387 に記載された方法と同様にして、参考例 560 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 264 の化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.82 (2H, m), 1.97–2.03 (1H, m), 2.08–2.20 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39–2.45 (1H, m), 2.81–2.83 (4H, m), 3.10–3.53 (3H, m), 4.10–4.18 (1H, m), 4.36–4.46 (4H, m), 7.98 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 9.27 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 11.06 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 560 ($M+H$) $^+$.

[実施例 411] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -[(1S, 2R, 4S)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシル]エタンジアミド

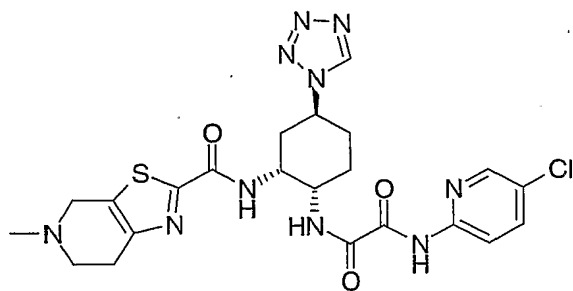


参考例 589 で得た化合物 (696 mg) のメタノール (70 ml) 溶液に、
 p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (301 mg) を加え、一晩加熱還流した。
 反応液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (82 mg) を追加し、さらに 2 時
 間加熱還流した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を N, N-ジメチルホルム
 アミド (50 ml) に溶かし、参考例 564 で得た化合物 (338 mg)、3
 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 1-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (5
 52 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (97 mg) を加えて、室温
 で一晩攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (599 μ l) を加えて、4
 5°C で一晩攪拌した。反応液に水、酢酸 エチル エステルを加えて分液し、
 有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
 溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカ
 ラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 93 : 7) で精製した。
 目的物部分を濃縮し、ジエチルエーテルを加えて生じた固体をろ過し、標題化
 合物 (83 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.58–1.65 (2
 H, m), 1.79–2.05 (4H, m), 3.47–3.55 (2H, m),
 3.84–3.93 (2H, m), 4.29 (1H, br. s), 4.33–4.
 39 (2H, m), 5.08 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd, J =
 8.8, 2.5 Hz), 8.10 (1H, br. s), 8.19 (1H, dd,
 J = 8.8, 0.7 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 2.5, 0.7 Hz),
 9.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 562 ($M+H$)⁺.

[実施例 412] N^1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - N^2 - [(1S,
 2R, 4S) - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
 [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} - 4 - (テトラゾー
 ル-1-イル) シクロヘキシル] エタンジアミド

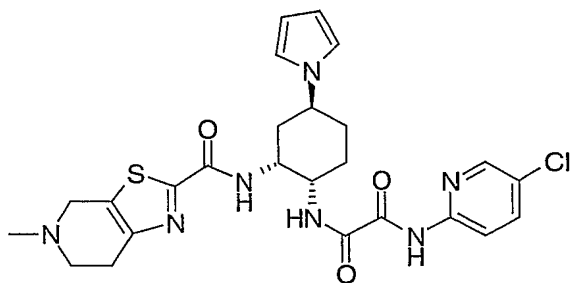


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 5 9 2 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 1 0 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 9 0 – 2. 0 2 (1H, m), 2. 1 6 – 2. 2 9 (2H, m), 2. 4 0 – 2. 5 2 (2H, m), 2. 5 2 (3H, s), 2. 5 9 – 2. 6 6 (1H, m), 2. 8 0 – 2. 9 1 (2H, m), 2. 9 4 – 2. 9 8 (2H, m), 3. 6 8 – 3. 7 8 (2H, m), 4. 2 3 – 4. 3 2 (1H, m), 4. 7 8 – 4. 9 2 (2H, m), 7. 5 5 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7. 7 0 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6 \text{ Hz}$), 8. 0 5 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8. 1 6 (1H, dd, $J = 8.9, 0.6 \text{ Hz}$), 8. 3 2 (1H, dd, $J = 2.6, 0.6 \text{ Hz}$), 8. 7 2 (1H, s), 9. 7 2 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 545 ($\text{M} + \text{H}^+$).

[実施例 4 1 3] N^1 – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) – N^2 – [(1S, 2R, 4S) – 2 – { [(5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – イル) カルボニル] アミノ} – 4 – (1H – ピロール – 1 – イル) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩

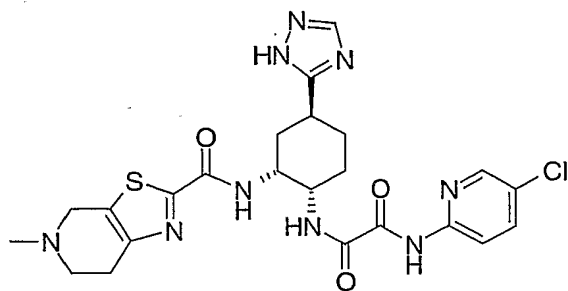


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 5 9 4 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 5 6 4 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1. 6 7–1. 7 8 (1H, m), 1. 8 2–1. 9 5 (1H, m), 1. 9 7–2. 0 6 (1H, m), 2. 1 3–2. 3 1 (3H, m), 2. 9 4 (3H, s), 3. 2 9–3. 3 9 (2H, m), 3. 5 1 (1H, br. s), 3. 7 3 (1H, br. s), 4. 1 2–4. 3 0 (2H, m), 4. 4 3 (2H, br. s), 4. 6 6–4. 8 0 (1H, m), 5. 9 6 (2H, br. s), 6. 8 5 (2H, br. s), 7. 9 8–8. 0 6 (2H, m), 8. 4 6 (1H, br. s), 8. 7 2 (1H, br. s), 9. 3 6 (1H, br. s), 10. 2 8 (1H, br. s), 11. 2 0–11. 4 8 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 542 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 4 1 4] N^1 –(5–クロロピリジン–2–イル)– N^2 –[(1S, 2R, 4S)–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–4–(1, 2, 4–トリアゾール–5–イル)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩

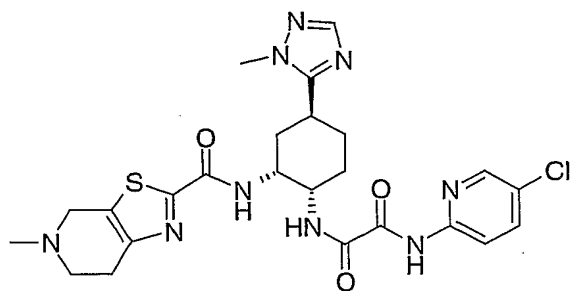


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 5 9 7 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 5 6 4 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 6 4 – 1. 7 9 (2H, m) , 1. 8 3 – 1. 9 5 (1H, m) , 1. 9 7 – 2. 0 8 (1H, m) , 2. 0 9 – 2. 2 1 (1H, m) , 2. 2 8 – 2. 3 8 (1H, m) , 2. 8 9 (3H, s) , 2. 9 7 – 3. 6 3 (5H, m) , 4. 0 4 – 4. 1 6 (1H, m) , 4. 3 4 – 4. 6 2 (3H, m) , 7. 8 1 (1H, br. s) , 8. 0 1 (1H, dd, $J=8. 9, 2. 3\text{ Hz}$) , 8. 0 5 (1H, d, $J=8. 9\text{ Hz}$) , 8. 4 6 (1H, d, $J=2. 3\text{ Hz}$) , 8. 7 4 (1H, d, $J=6. \text{ Hz}$) , 9. 2 4 (1H, br. s) , 10. 2 8 (1H, s) , 13. 6 7 (1H, br. s) .

MS (FAB) m/z : 5 4 4 ($M+H$) $^+$.

[実施例 4 1 5] N^1 – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) – N^2 – [(1S, 2R, 4S) – 2 – { [(5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – イル) カルボニル] アミノ } – 4 – (1 – メチル – 1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 5 – イル) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩



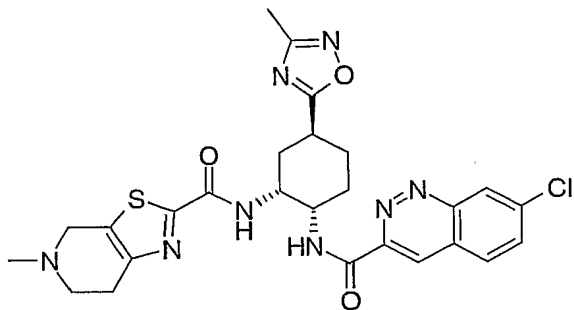
実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 599 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 564 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.76 (2H, m), 1.77–1.88 (1H, m), 1.94–2.04 (1H, m), 2.05–2.18 (1H, m), 2.25–2.36 (1H, m), 2.85–2.98 (4H, m), 3.15–3.67 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.08 (1H, br. s), 4.31–4.70 (3H, m), 7.97–8.08 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.44 (1H, br. s), 8.71 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 9.14–9.26 (1H, m), 10.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

MS (FAB) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 416] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-3-シンノリンカルボキサミド 塩酸塩

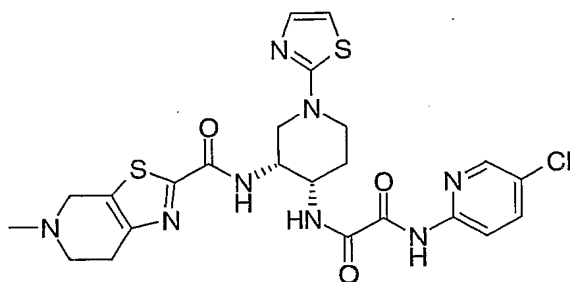


実施例 387 に記載された方法と同様にして、参考例 560 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 298 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.76–1.90 (2H, m), 1.97–2.06 (1H, m), 2.16–2.23 (1H, m), 2.28–2.38 (4H, m), 2.44–2.52 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.21 (2H, br. s), 3.27–3.42 (1H, m), 3.55 (2H, br. s), 4.41–4.56 (4H, m), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 8.67 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.06 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 9.64 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 417] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } -1-(チアゾール-2-イル) ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩



実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 603 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.73–1.87 (1H, m), 2.21–2.37 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.03–3.29 (2H, m), 3.31–3.52 (2H, (2H, m), 3.84–4.53 (5H, m), 4.64–4.76 (1H, m), 6.91 (1H, br. s), 7.23 (1H, br. s), 8.02 (2H, s), 8.46 (1H, s), 8.70–8.93 (1H, m), 9.28, 9.36 (total 1H, each d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.28, 10.33 (total 1H, each br. s), 11.30–11.64 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 561 ($M+H$) $^+$.

[試験例 1] ヒト FXa 阻害作用 (IC_{50} 値) の測定

96 ウェル (穴) マイクロプレート の各ウェル に、適宜段階的に濃度を設定した検体 5% DMSO 溶液 $10\ \mu\text{l}$ 、トリス緩衝液 (100 mM トリス、200 mM 塩化カリウム、0.2% BSA、pH 7.4) $40\ \mu\text{l}$ 、0.0625 U/m 2 のヒト FXa (Enzyme Research Laboratories, Inc.、トリス緩衝液に溶解および希釈) $10\ \mu\text{l}$ を添加した後、750 μM の S-2222 水溶液 (Chromogenix 社) $40\ \mu\text{l}$ を添加し、室温で 405 nm における吸光度を 10 分間測定して、吸光度の増加 ($\Delta\text{OD}/\text{分}$) を求めた。コントロールには検体の代わりにトリス緩衝液を用いた。

下式により求めた検体の各最終濃度における阻害率（％）を対数確率紙の縦軸に、検体の最終濃度を横軸にそれぞれプロットして、50％阻害濃度（ IC_{50} 値）を求めた。

$$\text{阻害率（％）} = (1 - \text{検体の} \Delta OD / \text{分} \div \text{コントロールの} \Delta OD / \text{分}) \times 100$$

（結果）表1に、本発明の化合物が強力なFXa阻害作用を有することを示す。

表 1

化合物	ヒト F X a 阻害作用 (IC ₅₀ 値) : nM	化合物	ヒト F X a 阻害作用 (IC ₅₀ 値) : nM
実施例 3	8 6	実施例 1 9 4	5. 0
実施例 7	8 3	実施例 2 0 4	1. 5
実施例 1 1	9 2	実施例 2 4 6	3. 1
実施例 5 4	4. 2	実施例 2 4 7	1. 9
実施例 6 2	3. 5	実施例 2 4 8	5. 4
実施例 6 3	2. 5	実施例 3 8 4	1. 0
実施例 7 4	1. 4	実施例 3 8 5	1. 3
実施例 1 0 1	2 6	実施例 3 8 7	1. 2
実施例 1 3 0	4. 5	実施例 3 9 4	1. 1
実施例 1 3 8	4. 4	実施例 3 9 5	0. 7 2
実施例 1 4 3	5. 8	実施例 3 9 6	1. 1
実施例 1 6 4	4. 8	実施例 4 0 2	1. 1
実施例 1 9 1	1. 2	実施例 4 1 3	1. 0
実施例 1 9 2	2. 0		

〔試験例 2〕 経口投与後のラット血漿中抗 F X a 活性の測定

(A) 投与および採血

検体 1 0 m g を 0. 5 % メチルセルロース (M C) に溶解または懸濁した薬物溶液 (1 m g / m l) をラットに経口投与した (1 0 m l / k g) 。薬物投与の 0. 5、1、2、

4 時間後に、5 0 μ l の 3. 1 3 % (w / v) クエン酸三ナトリウム二水和物水溶液を注入した注射筒を用いて、血液 0. 5 m l を頸静脈から採取した (採取血液量 : 0. 4 5 m l) 。コントロール群のラットには 0. 5 % M C 溶液を投与した後、上記と同様に採血した。各血液サンプルを 4℃、1 5 0 0 × g で 1 0 分間遠心して血漿を分離した後、下記の血漿中抗 F X a 活性測定に使用するまで - 4 0℃で保存した。

(B) 血漿中 F X a 阻害活性の測定

血漿中抗 F X a 活性の測定では、基質として S - 2 2 2 2 を用いて測定した。

トリス緩衝液（100mMトリス、200mM塩化カリウム、0.2%BSA、pH7.4）5456 μ l、ヒトFXa（2.5U/ml）44 μ lおよび水550 μ lを混合した。得られたヒトFXa溶液は、下記の試験に用いた。

96ウェルマイクロプレートの各ウェルに上記の操作（A）で得たラット血漿5 μ lを添加し、続いて、上記のヒトFXa溶液55 μ l、750 μ MのS-2222水溶液40 μ lを順次添加した直後から、吸光度計SPECTRAMAX 340または190（Molecular Devices Co., U.S.A.）を用いて405nmにおける吸光度を室温で測定し、反応速度（ Δ OD/分）を求めた。

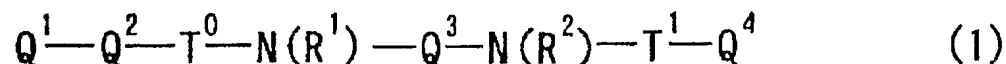
抗FXa活性、すなわち阻害率（%）は、下式で算出した。

阻害率（%）＝[1－（試料の Δ OD/分÷コントロール群の Δ OD/分の平均値）]×100

（結果）実施例63、191、192、194および204に記載した化合物は、10mg/kgの経口投与で62%～96%の強い血漿中FXa阻害活性を示した。

請求の範囲

1. 一般式 (1)

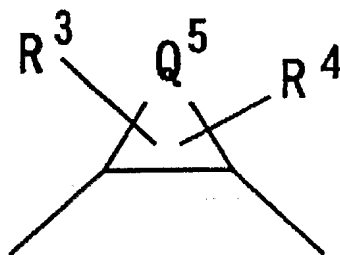


[式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^3 は、下記の基



(基中、 Q^5 は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基ま

たは基- $(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ (基中、 m および n は各々独立して0、1～3の整数を示し、 A は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ を示す。)を示し；

R^3 および R^4 は、 Q^5 を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 N -アルキルアミノアルキル基、 N 、 N -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N 、 N -ジアルキルカルバモイル基、 N -アルケニルカルバモイル基、 N -アルケニルカルバモイルアルキル基、 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイル基、 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイルアルキル基、 N -アルコキシカルバモイル基、 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイル基、 N -アルコキシカルバモイルアルキル基、 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N -アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N 、 N -ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、 N -アルキルカルバモイルオキシアルキル基、

N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、置換基を有してもよい3～6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N

ージアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル（チオカルボニル）基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、 R^3 および R^4 は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。）を示し；

Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T^0 は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T^1 は、カルボニル基、スルホニル基、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ -（基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-A^1-N(R'')$ -（基中、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、 R'' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-NH-$ 、基- $C(=S)-NH-$ 、基- $C(=O)-NH-NH-$ 、基- $C(=O)-A^2-C(=O)-$ （基中、 A^2 は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基- $C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ （基中、 A^3 は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基- $C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ （基中、 R^a は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 R^b は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$ 、基- $C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ （

基中、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 R^7 は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=N-N(R^6)(R^7))-C(=O)-N(R^8)-$ (基中、 R^6 および R^7 は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 R^8 は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=O)-NH-C(=S)-$ 、基- $C(=S)-NHC(=S)-$ 、基- $C(=O)-NH-SO_2-$ 、基- SO_2-NH- 、基- $C(=NCN)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-C(=O)-$ またはチオカルボニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

2. 式(1)中、基 Q^4 が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することあるピロリル基、置換基を有することあるチアゾリル基、置換基を有することあるオキサゾリル基、置換基を有することあるピリミジニル基、置換基を有することあるテトラゾリル基、置換基を有することあるチエニルエテニル基、置換基を有することあるピリジリエテニル基、置換基を有することあるインデニル基、置換基を有することあるインダニル基、置換基を有することあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することあるベンゾフリル基、置換基を有することあるイソベンゾフリル基、置換基を有することあるベンゾチエニル基、置換基を有することあるインドリル基、置換基を有することあるインドリニル基、置換基を有することあるイソ

インドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、置換基を有することもあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有すること

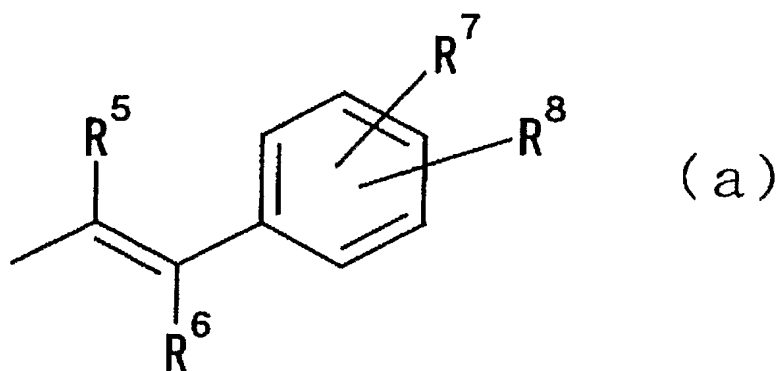
もあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有すること

もあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジニル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

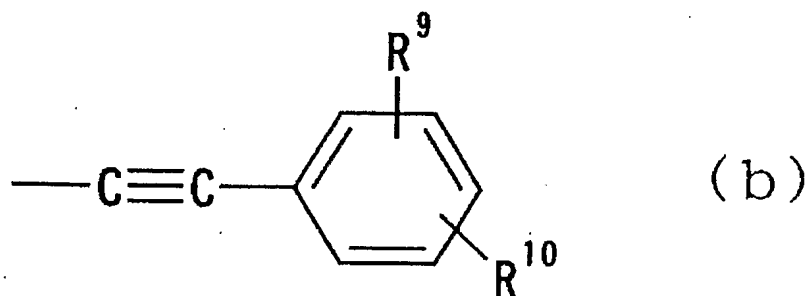
3. 基Q⁴上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニ

ル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および 5～6 員の含窒素複素環式基から選ばれる 1～3 個である請求項 1 または 2 に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

4. 式 (1) 中、基 Q^4 が以下のいずれかの基を示すものである請求項 1 記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

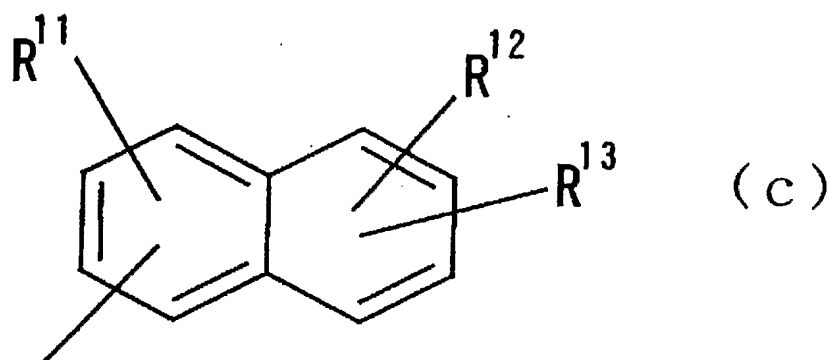


[基中、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 R^7 および R^8 は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N,N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

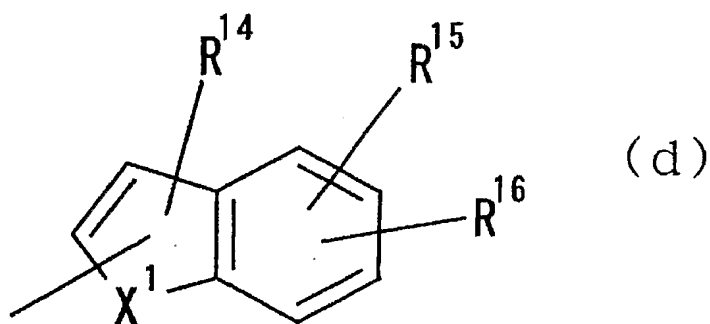


[基中、 R^9 および R^{10} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ

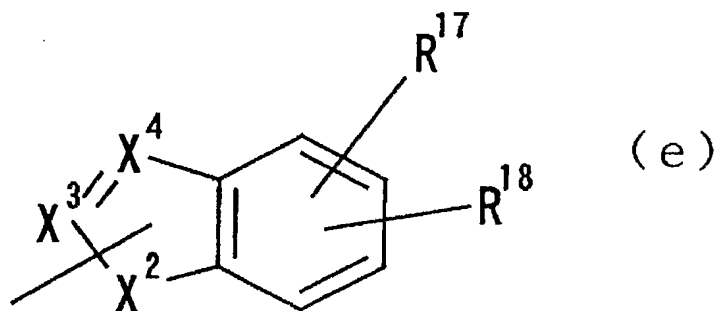
基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]



[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

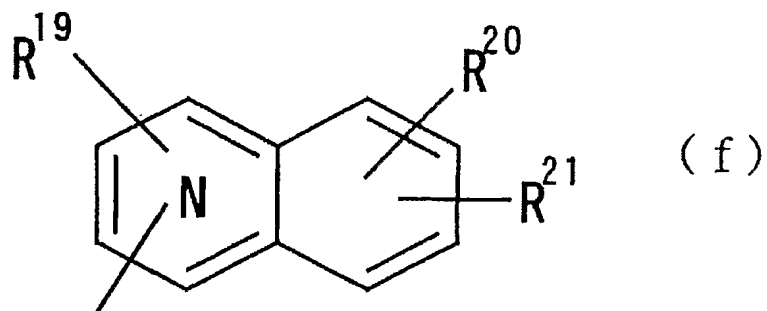


[基中、 X^1 は、 CH_2 、 CH 、 NH 、 NOH 、 N 、 O または S を示し、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 N -アルキルカルバモイル基、 N 、 N -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

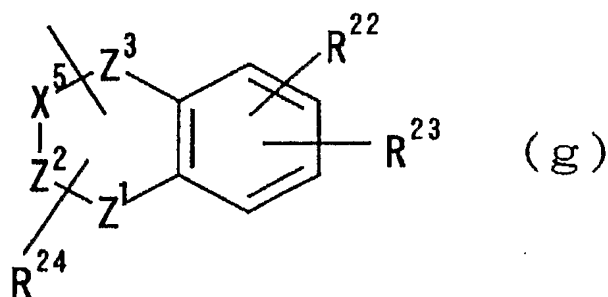


[基中、 X^2 は、 NH 、 N 、 O または S を示し、 X^3 は N 、 C または CH を示し、 X^4 は N 、 C または CH を示し、 R^{17} および R^{18} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 N -アルキルカルバ

モイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、 X^3 および X^4 がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、

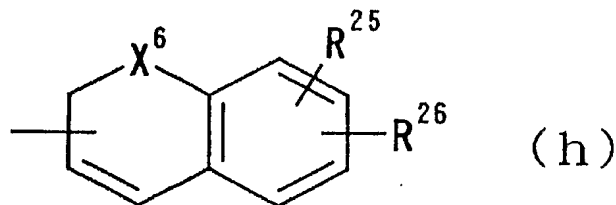


[基中、Nは R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



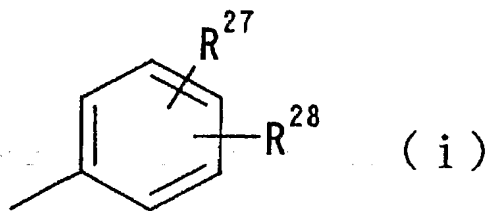
[基中、 X^5 は CH_2 、CH、NまたはNHを示し、 Z^1 はN、NHまたはOを示し、 Z^2 は CH_2 、CH、CまたはNを示し、 Z^3 は CH_2 、CH、S、 SO_2 またはC=Oを示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示す。]、

し、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 R^{24} は水素原子またはアルキル基を示す。]、



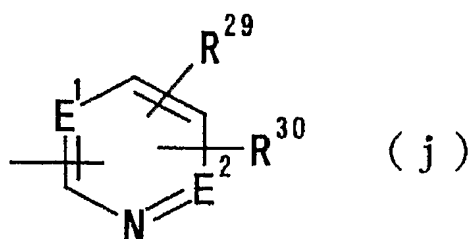
[基中、 X^6 はOまたはSを示し、 R^{25} および R^{26} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニ

トロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

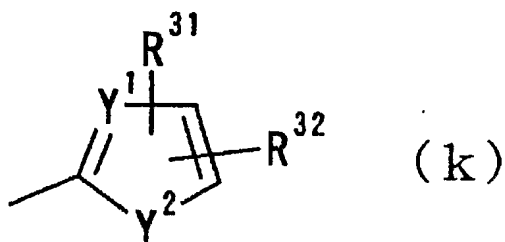


[基中、 R^{27} および R^{28} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、

シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

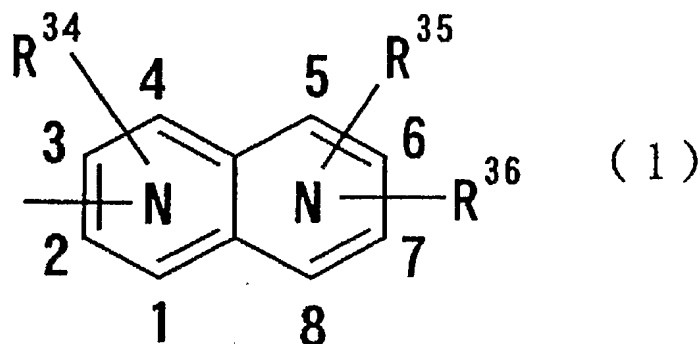


[基中、E¹及びE²は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、R²⁹およびR³⁰は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



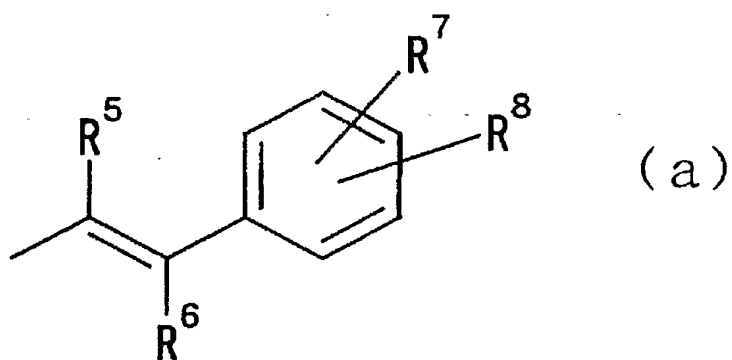
[基中、Y¹はCHまたはNを示し、Y²は、-N(R³³)- (基中、R³³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R³¹およびR³²は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒド

ロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、および

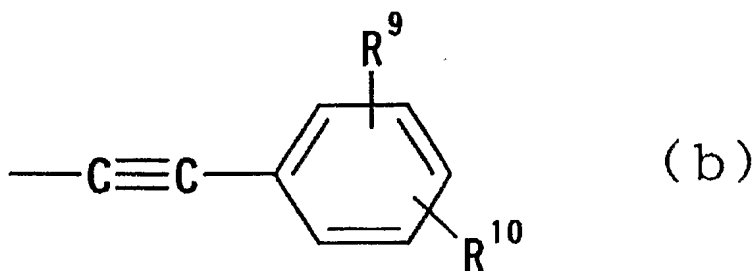


[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 R^{34} 、 R^{35} および R^{36} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]。

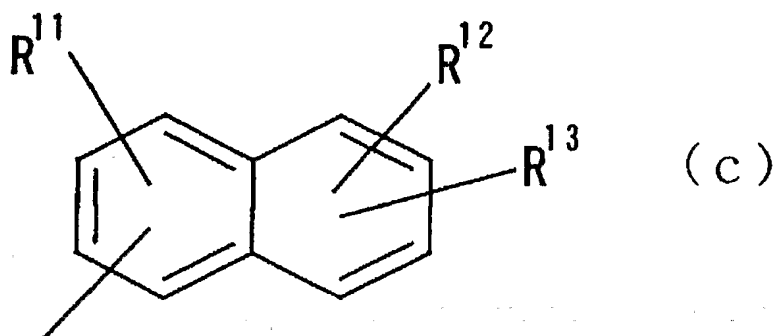
5. 式(1)中、基 Q^4 が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。



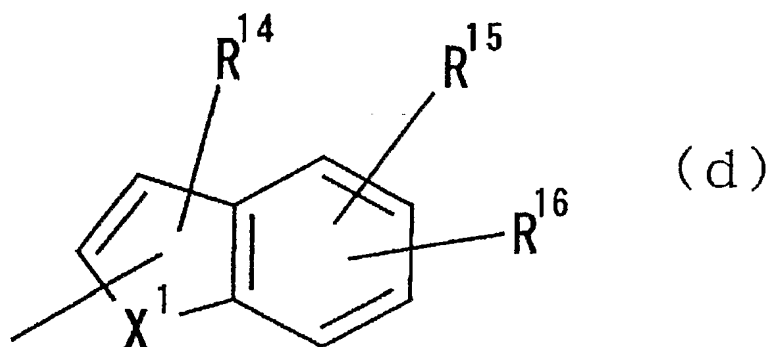
[基中、 R^5 および R^6 は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、 R^7 は水素原子を示し、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 R^9 は水素原子を示し、 R^{10} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

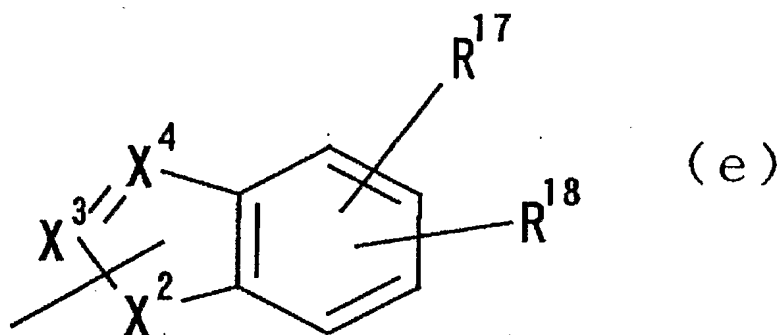


[基中、 R^{11} および R^{12} はいずれも水素原子を示し、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



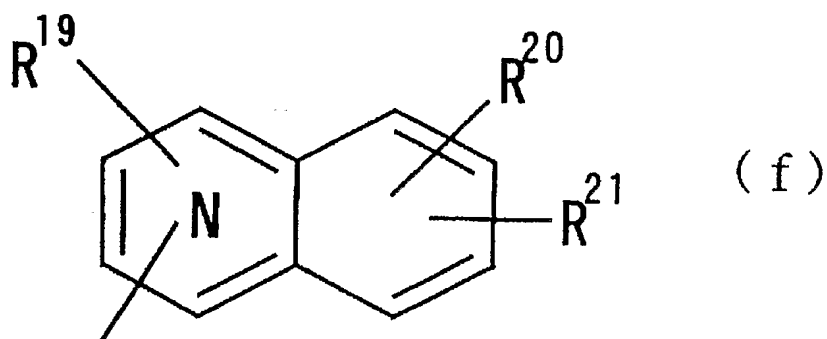
[基中、 X^1 は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 R^{14} は水素原子、ハロゲン原子

、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基またはアルキル基を示し、 R^{15} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

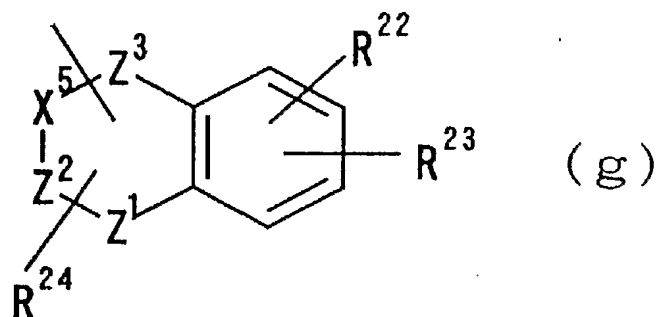


[基中、 X^2 は、NH、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、C

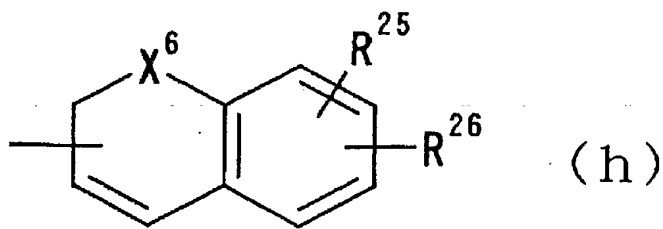
またはCHを示し、 R^{17} は水素原子を示し、 R^{18} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 X^3 および X^4 がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、



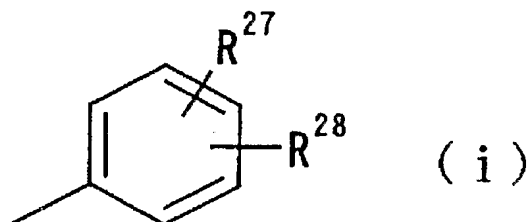
〔基中、Nは R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} および R^{20} はいずれも水素原子を示し、 R^{21} は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。〕、



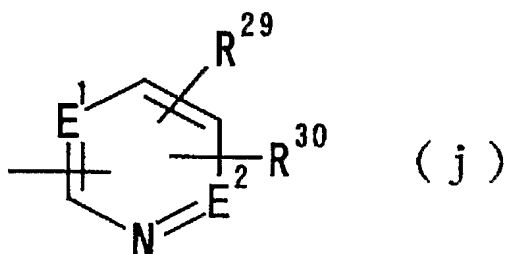
〔基中、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} は水素原子を示し、 R^{23} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、 R^{24} は水素原子を示す。〕、



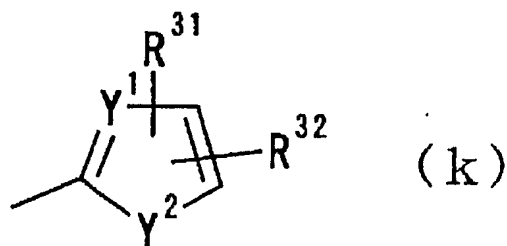
[基中、 X^6 はOを示し、 R^{25} は水素原子を示し、 R^{26} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 R^{27} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{28} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

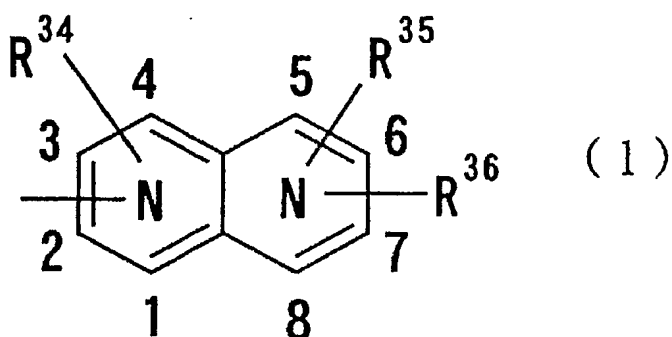


[基中、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、 R^{29} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{30} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 Y^1 はCHまたはNを示し、 Y^2 は、 $-N(R^{33})-$ (基中、 R^{33} は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、 R^{31} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{32} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル

基またはアルキニル基を示す。]、および



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 R^{34} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{35} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{36} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]。

6. 式(1)中、基 Q^4 が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインド

ールー2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-
ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルイ
ンドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)イ
ンドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)
インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)
インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル
)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロ
インドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルイ
ンドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾ
チオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブ
ロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル
基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベン
ゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フ
ルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル
基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェ
ン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラ
ン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフ
ラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フ
ルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-
フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6
-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、
5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール
-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベン
ゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロ
キノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリ
ン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3

－イル基、7－ブロモキノリン－3－イル基、7－エチニルキノリン－3－イル基、7－クロロイソキノリン－3－イル基、7－フルオロイソキノリン－3－イル基、7－ブロモイソキノリン－3－イル基、7－エチニルイソキノリン－3－イル基、7－クロロシンノリン－3－イル基、7－フルオロシンノリン－3－イル基、7－ブロモシンノリン－3－イル基、7－エチニルシンノリン－3－イル基、7－クロロ－2H－クロメン－3－イル基、7－フルオロ－2H－クロメン－3－イル基、7－ブロモ－2H－クロメン－3－イル基、7－エチニル－2H－クロメン－3－イル基、6－クロロ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－2－イル基、6－フルオロ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－2－イル基、6－ブロモ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－2－イル基、6－エチニル－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキノリン－2－イル基、6－クロロ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキナゾリン－2－イル基、6－フルオロ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキナゾリン－2－イル基、6－ブロモ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキナゾリン－2－イル基、6－エチニル－4－オキソ－1, 4－ジヒドロキナゾリン－2－イル基、フェニル基、4－クロロフェニル基、4－フルオロフェニル基、4－ブロモフェニル基、4－エチニルフェニル基、3－クロロフェニル基、3－フルオロフェニル基、3－ブロモフェニル基、3－エチニルフェニル基、3－クロロ－4－フルオロフェニル基、4－クロロ－3－フルオロフェニル基、4－クロロ－2－フルオロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、4－ブロモ－2－フルオロフェニル基、2－ブロモ－4－フルオロフェニル基、2, 4－ジクロロフェニル基、2, 4－ジフルオロフェニル基、2, 4－ジブロモフェニル基、4－クロロ－3－メチルフェニル基、4－フルオロ－3－メチルフェニル基、4－ブロモ－3－メチルフェニル基、4－クロロ－2－メチルフェニル基、4－フルオロ－2－メチルフェニル基、4－ブロモ－2－メチルフェニル基、3, 4－ジクロロフェニル基、3, 4－ジフルオロフェニル基、3, 4－ジブロモフェニル基、2－ピリジル基、3－ピリジル基、4－ピリジル

基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、2-クロロチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

7. 式(1)中、基Q¹が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

8. 式(1)中、基Q¹が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾピリジル基、置換基を有することもあるチアゾピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換

基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

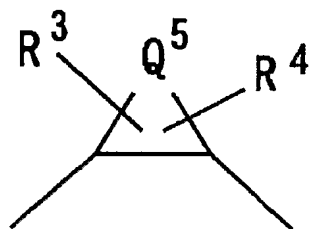
9. 基Q¹上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキルC₁-C₆アルキル基、ヒドロキシC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル基、カルボキシ基、C₂

C_6 カルボキシアルキル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基、アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニルアミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ C_1-C_6 アルキル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルキル基1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基、5~6員の複素環式基- C_1-C_4 アルキル基、5~6員の複素環式基-カルボニル基、5~6員の複素環式基-アミノ- C_1-C_4 アルキル、5~6員の複素環式基-アミノ基、5~6員の複素環式基-オキシ基、3~6員の複素環式基-カルボニル- C_1-C_4 アルキル基および5~6員の複素環式基(C_1-C_6 アルキル)アミノ- C_1-C_4 アルキル基から選ばれる1~3個である請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

10. 式(1)中、基 T^1 がカルボニル基、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ (基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

11.

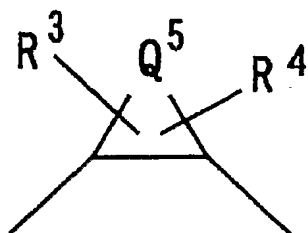
式(1)中、基 T^1 が基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ (基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

12. 式(1)中、基 Q^3 が

(基中、 Q^5 は炭素数3～6のアルキレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 m および n は各々独立して0または1を示し、 A は前記に同じものを示す。)を示し、 R^3 および R^4 は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N,N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、ヒドロシアルキル基、カルボキシ基、カルボシアルキル基、アルコシカルボニル基、アルコシカルボニルアルキル基、アルコシカルボニルアミノ基、アルコシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル

ル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N，N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N，N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

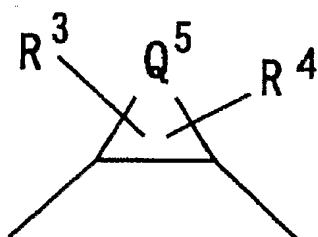
13. 式(1)中、基Q³が



(基中、 Q^5 は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 m および n は各々独立して0または1を示し、 A は前記に同じものを示す。)を示し、 R^3 および R^4 は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、 N -アルキルアミノアルキル基、 N , N -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N , N -ジアルキルカルバモイル基、 N -アルケニルカルバモイル基、 N -アルケニルカルバモイルアルキル基、 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイル基、 N -アルケニル- N -アルキルカルバモイルアルキル基、 N -アルコキシカルバモイル基、 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイル基、 N -アルコキシカルバモイルアルキル基、 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、 N -アルキルカルバ

モイルオキシアルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N－ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N－アルキルアミノカルボチオイル基、N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

14. 式(1)中、基 Q^3 が

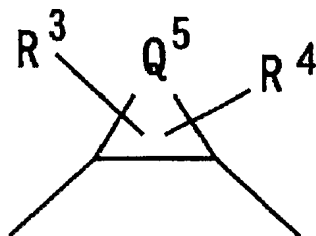


(基中、 Q^5 は炭素数3～6のアルキレン基を示し、 R^3 および R^4 は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N－アルキルアミノアルキル基、N，N－ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、

アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミ

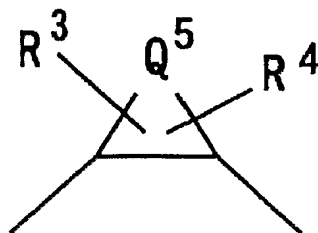
ノカルボチオイル基、N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

15. 式（1）中、基 Q^3 が



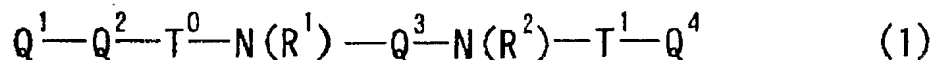
（基中、 Q^5 は炭素数4のアルキレン基を示し、 R^3 は水素原子を示し、 R^4 はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基または置換基を有してもよい3～6員の複素環基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

16. 式（1）中、基 Q^3 が



（基中、 Q^5 は炭素数4のアルキレン基を示し、 R^3 は水素原子を示し、 R^4 はN，N－ジメチルカルバモイル基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

17. 一般式（1）

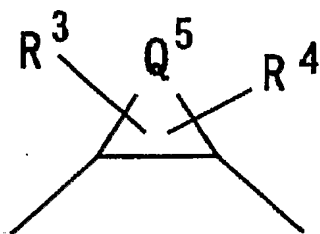


(式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^3 は、下記の基



(基中、 Q^5 は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 m および n は各々独立して0、1～3の整数を示し、 A は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。))を示し；

R^3 および R^4 は、 Q^5 を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハ

ロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアアルキル基、アリール基、アラルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、置換基を有してもよい3~6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルア

ミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル（チオカルボニル）基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、R³およびR⁴は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。）を示し；

Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリ

ールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T⁰は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T¹は、カルボニル基、スルホニル基またはチオカルボニル基を示す。) で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

18. Q¹が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、Q²が、単結合である請求項17記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

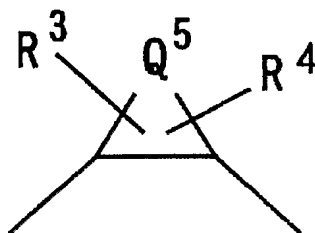
19. Q¹が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒド

ロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項17または18記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

20. 基Q¹上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキルC₁-C₆アルキル基、ヒドロキシC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル基、カルボキシル基、C₂-C₆カルボキシアルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C₂-C₆アルケニル基、C₂-C₆アルキニル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル基、アミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルアミノC₁-C₆アルキル基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノC₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニルアミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルカノイル基、C₁-C₆アルカノイルアミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₁-C₆アルキ

ル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、N、N-ジ (C_1-C_6 アルキル) カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ基、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル (C_1-C_6 アルキル) アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルキル基 1 個または同種もしくは異種の 2 個の窒素、酸素または硫黄原子を含む 5 ～ 6 員の複素環式基、5 ～ 6 員の複素環式基- C_1-C_4 アルキル基、5 ～ 6 員の複素環式基-カルボニル基、5 ～ 6 員の複素環式基-アミノ- C_1-C_4 アルキル、5 ～ 6 員の複素環式基-アミノ基、5 ～ 6 員の複素環式基-オキシ基、3 ～ 6 員の複素環式基-カルボニル- C_1-C_4 アルキル基および 5 ～ 6 員の複素環式基 (C_1-C_6 アルキル) アミノ- C_1-C_4 アルキル基から選ばれる 1 ～ 3 個である請求項 17 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

21. Q^3 が、



(基中、 Q^5 は基- $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n$ - (基中、 m および n は各々独立して 0 または 1 を示し、 A は前記に同じ。) を示し、 R^3 および R^4 は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N、N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシア

ルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカル

ポチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項 17～20 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

22. Q^4 が、基 Q^4 が置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるチエニルエテニル基、置換基を有することもあるピリジリエテニル基、置換基を有することもあるインデニル基、置換基を有することもあるインダニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフリル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することもあるインドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有することもあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、置換基を有することもあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもある

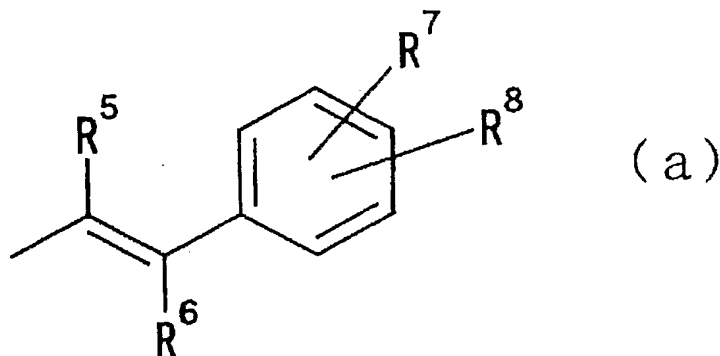
るテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基

を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリ

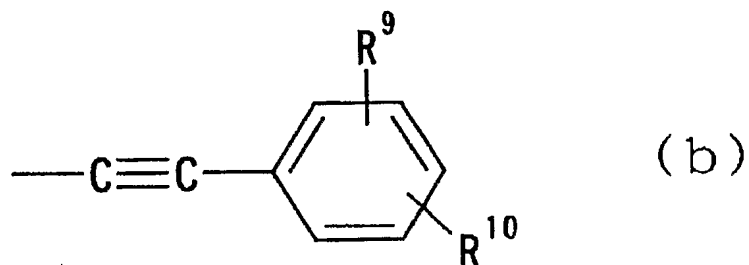
ダジニル基から選ばれる基である請求項 17～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

23. Q^4 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および 5～6 員の含窒素複素環式基から選ばれる 1～3 個である請求項 17～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

24. Q^4 が、

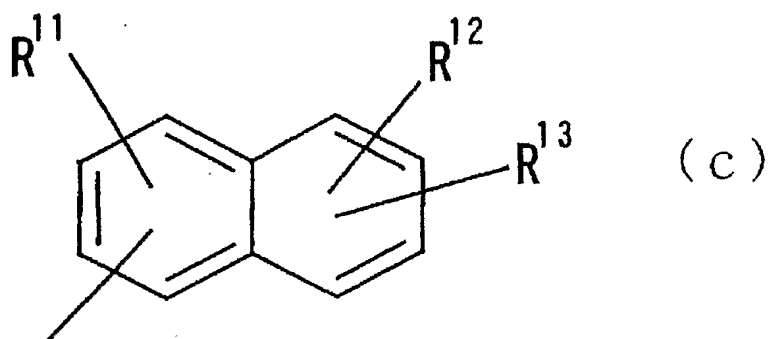


(基中、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 R^7 および R^8 は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N,N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

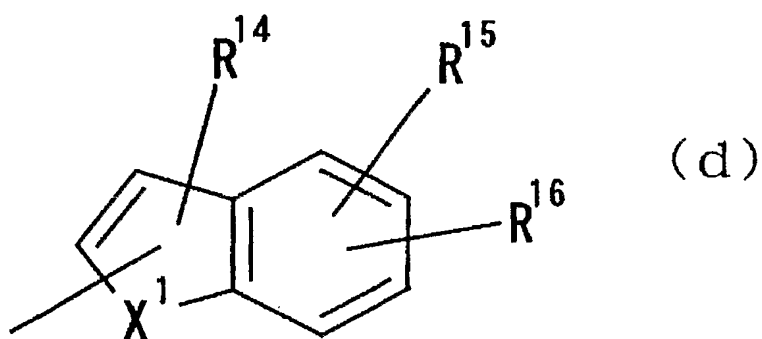


(基中、 R^9 および R^{10} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カ

ルボキシシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、

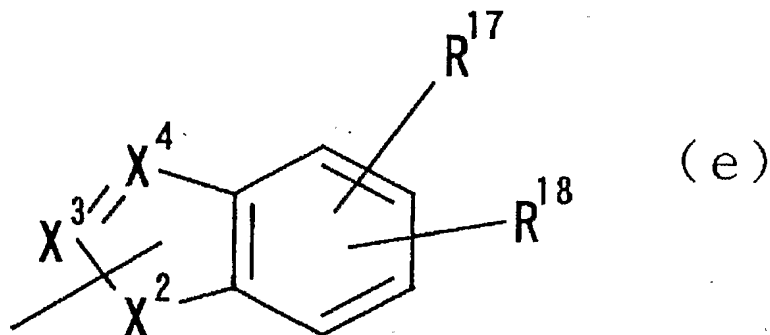


(基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、

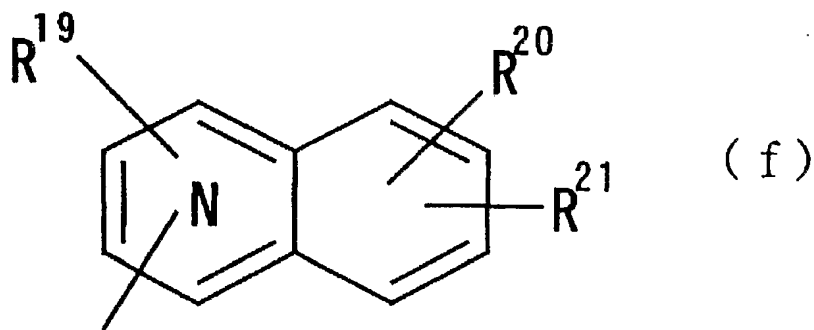


(基中、 X^1 は、 CH_2 、 CH 、 NH 、 NOH 、 N 、 O または S を示し、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル

基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、

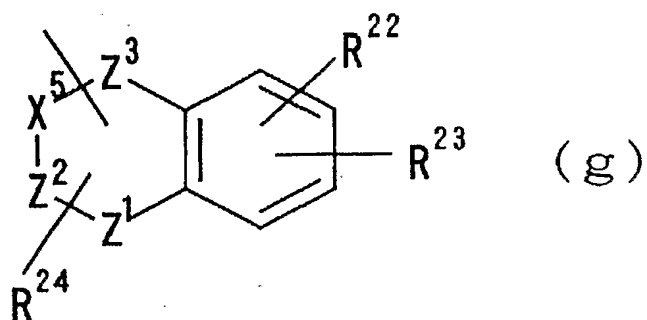


(基中、X²は、NH、N、OまたはSを示し、X³はN、CまたはCHを示し、X⁴はN、CまたはCHを示し、R¹⁷およびR¹⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、X³およびX⁴がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。）、

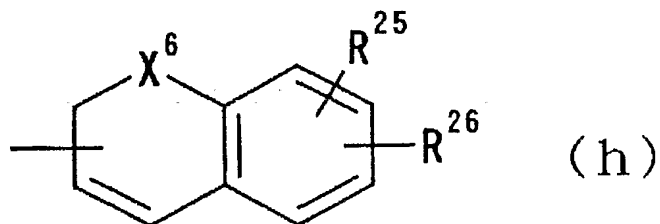


(基中、NはR¹⁹が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R¹⁹、R²⁰およびR²¹は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アル

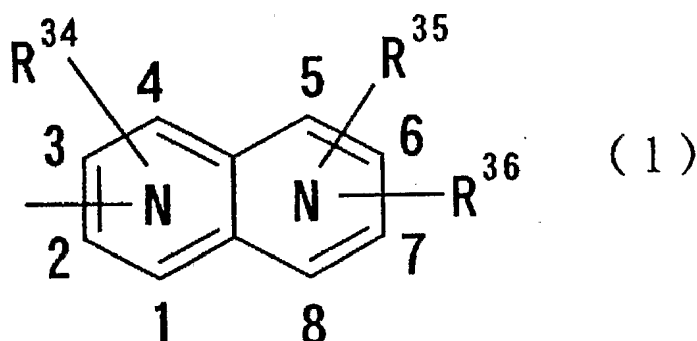
キニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



(基中、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 R^{24} は水素原子またはアルキル基を示す。)、

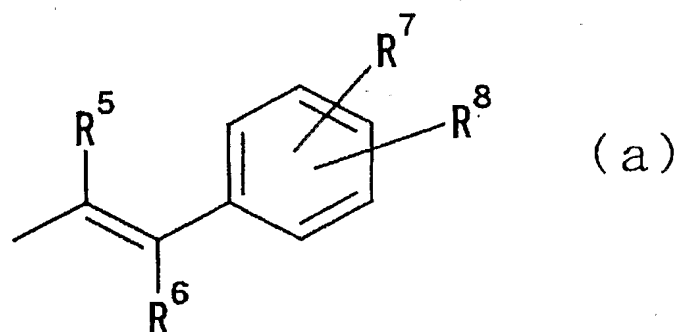


(基中、 X^6 はOまたはSを示し、 R^{25} および R^{26} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または、

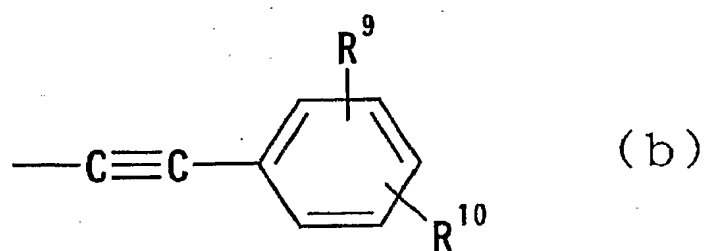


(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 R^{34} 、 R^{35} および R^{36} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

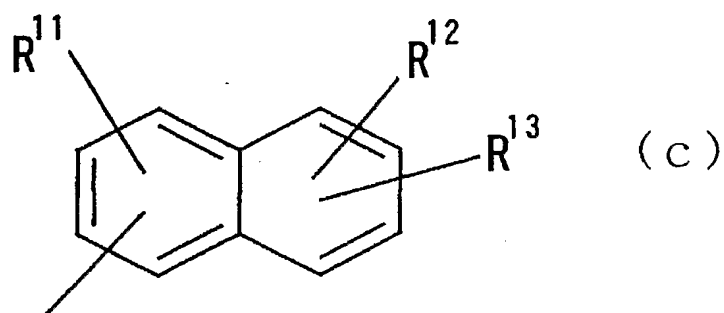
25. Q^4 が、



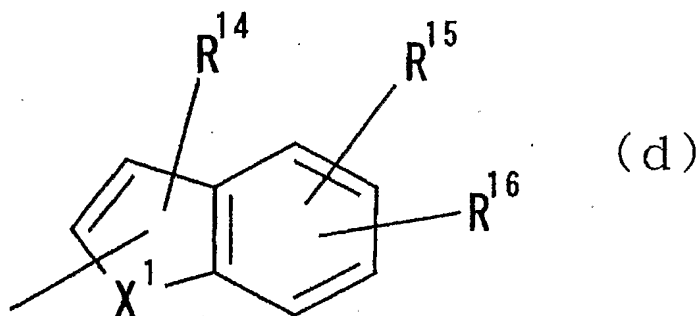
(基中、 R^5 および R^6 は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、 R^7 は水素原子を示し、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



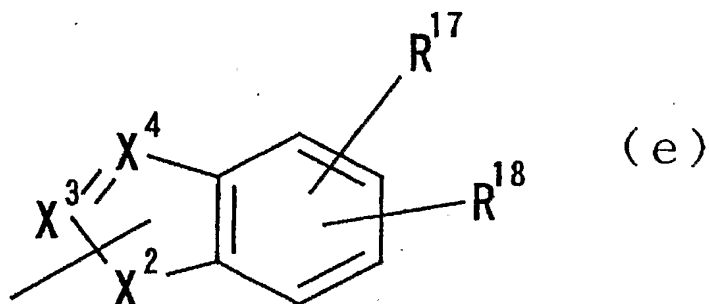
(基中、 R^9 は水素原子を示し、 R^{10} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



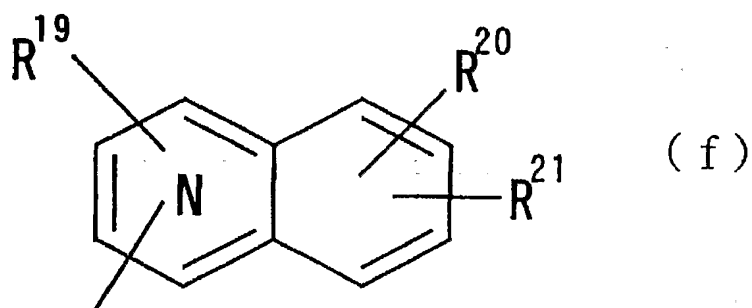
(基中、 R^{11} および R^{12} はいずれも水素原子を示し、 R^{13} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



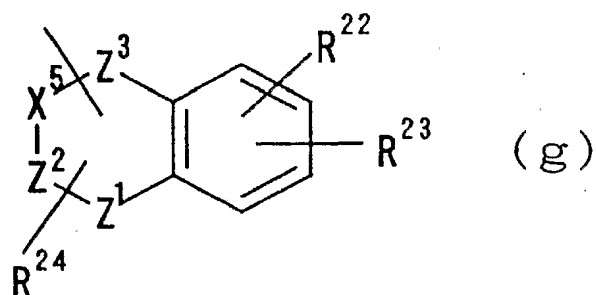
(基中、 X^1 は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 R^{14} は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基またはアルキル基を示し、 R^{15} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



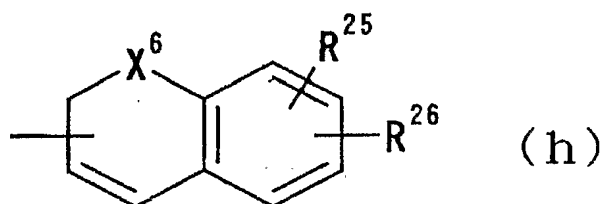
(基中、 X^2 は、NH、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、CまたはCHを示し、 R^{17} は水素原子を示し、 R^{18} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 X^3 および X^4 がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。)、



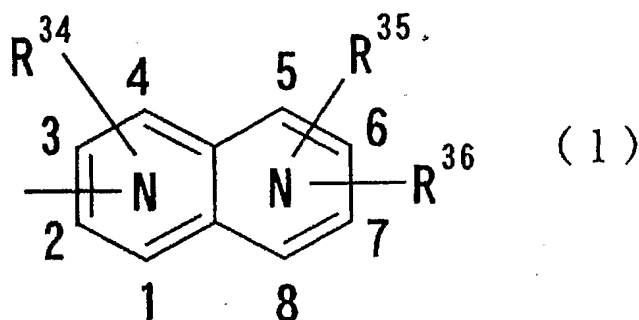
(基中、Nは R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} および R^{20} はいずれも水素原子を示し、 R^{21} は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。)、



(基中、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} は水素原子を示し、 R^{23} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、 R^{24} は水素原子を示す。)、



(基中、 X^6 は O を示し、 R^{25} は水素原子を示し、 R^{26} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、または



(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R³⁴は水素原子またはハロゲン原子を示し、R³⁵は水素原子またはハロゲン原子を示し、R³⁶は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

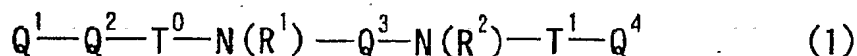
26. Q⁴が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-

イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブromo-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブromo-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブromoインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブromoベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブromoベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブromoベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブromoキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、

7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、2-クロロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基である請求項17~21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

27. T'が、カルボニル基である請求項17~26のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

28. 一般式(1)



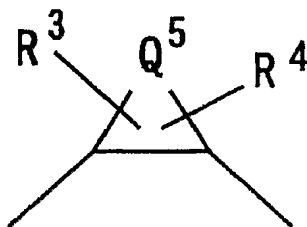
(式中、R¹およびR²は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはア

ルコキシ基を示し；

Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^3 は、下記の基



(基中、 Q^5 は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 m および n は各々独立して0、1～3の整数を示し、 A は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。)を示し；

R^3 および R^4 は、 Q^5 を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハ

ロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、置換基を有してもよい3～6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルア

ミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、R³およびR⁴は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し；

Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリ

ールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T⁰は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T¹は、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A¹-N(R'')-(基中、A¹は置換基を有することもある炭素数1~5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A²-C(=O)- (基中、A²は単結合または炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A³-C(=O)-NH- (基中、A³は炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-、基-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)- (基中、R^aは水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R^bは水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-、基-C(=S)-N=N-、基-C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)- (基中、R^cは水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R^dは水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)- (基中、R^eおよびR^fは各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、R^gは水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-NH-C(=O)-、基-C(=O)-NH-C(=O)-NH-

=O) -NH-C(=S)-、基-C(=S)-NHC(=S)-、基-C(=O)-NH-SO₂-、基-SO₂-NH-、基-C(=NCN)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-C(=O)-またはチオカルボニル基を示す。)で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

29. Q¹が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、Q²が、単結合である請求項28記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

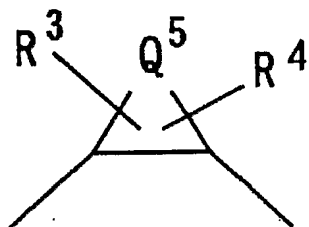
30. Q¹が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもある

あるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項28または29に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

31. 基Q¹上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキルC₁-C₆アルキル基、ヒドロキシC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル基、カルボキシ基、C₂-C₆カルボキシアリル基、C₂-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C₂-C₆アルケニル基、C₂-C₆アルキニル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル基、アミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルアミノC₁-C₆アルキル基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノC₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルコキシカルボニルアミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルカノイル基、C₁-C₆アルカノイルアミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノC₁-C₆アルキル基、カルバモイル基、C₁-C₆アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C₁-C₆アルキル)カルバモイル基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基、C₂-C₆アルコキシカルボニル(C₁-C₆

アルキル) アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルキル基 1 個または同種もしくは異種の 2 個の窒素、酸素または硫黄原子を含む 5 ～ 6 員の複素環式基、5 ～ 6 員の複素環式基- C_1-C_4 アルキル基、5 ～ 6 員の複素環式基-カルボニル基、5 ～ 6 員の複素環式基-アミノ- C_1-C_4 アルキル、5 ～ 6 員の複素環式基-アミノ基、5 ～ 6 員の複素環式基-オキシ基、3 ～ 6 員の複素環式基-カルボニル- C_1-C_4 アルキル基および 5 ～ 6 員の複素環式基 (C_1-C_6 アルキル) アミノ- C_1-C_4 アルキル基から選ばれる 1 ～ 3 個である請求項 28 ～ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

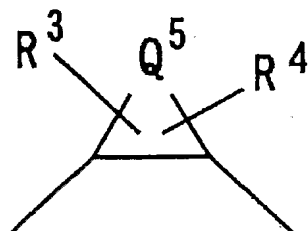
32. Q^3 が、



(基中、 Q^5 は炭素数 3 ～ 6 のアルキレン基または基- $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 m および n は各々独立して 0 または 1 を示し、 A は前記に同じ。)を示し、 R^3 および R^4 は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい N-アルキルカ

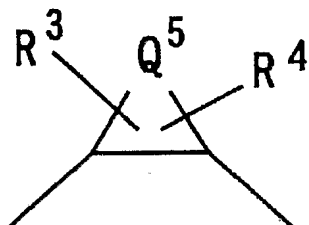
ルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N，N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

33. Q³が



(基中、Q⁵は炭素数4のアルキレン基を示し、R³は水素原子を示し、R⁴はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイル基または置換基を有してもよい3～6員の複素環基を示す。)である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

34. Q³が



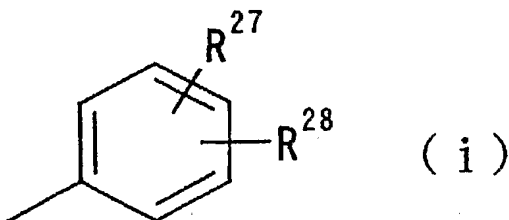
(基中、Q⁵は炭素数4のアルキレン基を示し、R³は水素原子を示し、R⁴はN，N-ジメチルカルバモイル基を示す。)である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

35. Q⁴が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるピリミジニル基および置換基を有することもあるテトラゾリル基から選ばれる基である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、そ

これらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

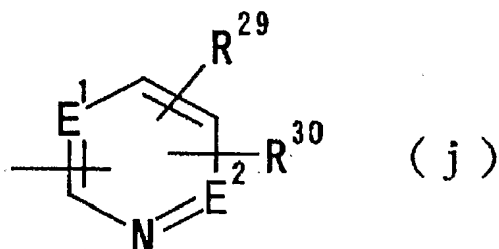
36. Q^4 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項28～35のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

37. Q^4 が、

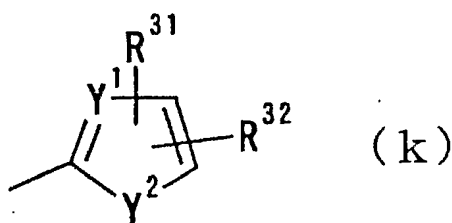


(基中、 R^{27} および R^{28} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノ

アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



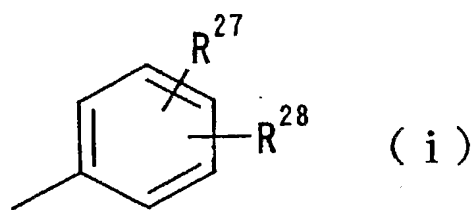
(基中、E¹及びE²は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、R²⁹およびR³⁰は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または



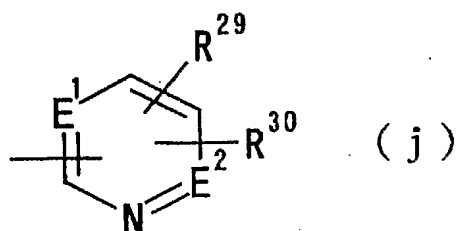
(基中、Y¹はCHまたはNを示し、Y²は、-N(R³³)- (基中、R³³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R³¹およびR³²は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カ

ルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)である請求項28~34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

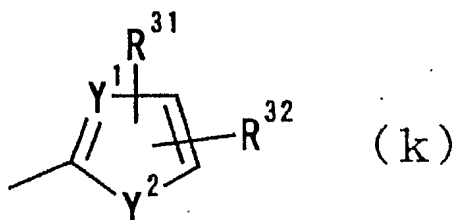
38. Q⁴が、



(基中、R²⁷は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R²⁸は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



(基中、E¹およびE²はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、R²⁹は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R³⁰は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、または



(基中、Y¹はCHまたはNを示し、Y²は、-N(R³³)- (基中、R³³は水素原子または炭素数1~6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R³¹は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R³²は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル

基またはアルキニル基を示す。)である請求項28～34のいずれが1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

39. Q⁴が、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基または5-エチニル-2-チアゾリル基である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和

物またはそれらのN-オキシド。

40. T¹が、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-である請求項28~39のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

41. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬。

42. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

43. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血液凝固抑制剤。

44. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

45. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤。

46. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

47. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、医薬製造のための使用。

48. 請求項1~40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和

物またはそれらのN-オキシドの、活性化血液凝固第X因子阻害剤製造のための使用。

49. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血液凝固抑制剤製造のための使用。

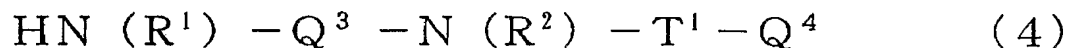
50. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血栓または塞栓の予防および／または治療剤製造のための使用。

51. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤製造のための使用。

52. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

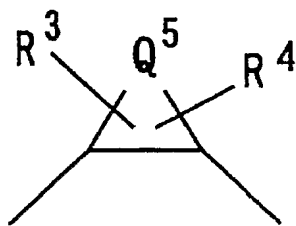
53. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

54. 下記の一般式（4）



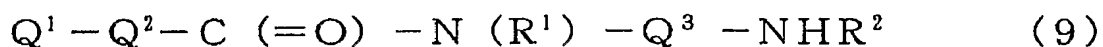
（式中、 R^1 、 R^2 および T^1 は、請求項1記載のものを示し、

Q³は、下記の基



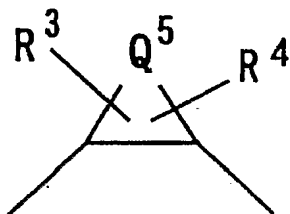
(基中、Q⁵、R³およびR⁴は請求項1記載のものを示す。)を示し、Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

55. 下記の一般式(9)



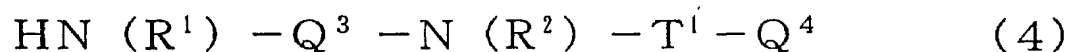
(式中、Q²、R¹およびR²は、請求項1記載のものを示し、Q¹は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

Q³は、下記の基

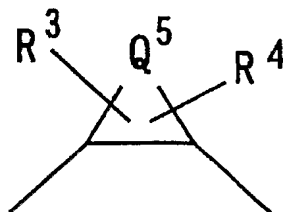


(基中、Q⁵、R³およびR⁴は請求項1記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

56. 下記の一般式 (4)

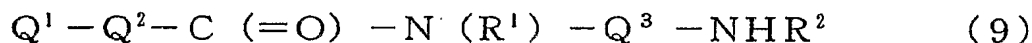


(式中、 R^1 、 R^2 および T^1 は、請求項17記載のものを示し、 Q^3 は、下記の基

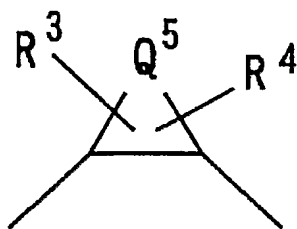


(基中、 Q^5 、 R^3 および R^4 は請求項17記載のものを示す。)を示し、 Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

57. 下記の一般式 (9)

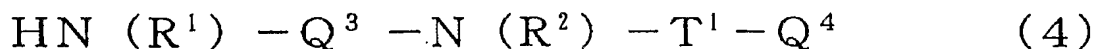


(式中、 Q^2 、 R^1 および R^2 は、請求項17記載のものを示し、 Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 Q^3 は、下記の基

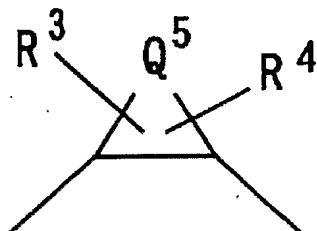


(基中、Q⁵、R³およびR⁴は請求項17記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

58. 下記の一般式(4)



(式中、R¹、R²およびT¹は、請求項28記載のものを示し、Q³は、下記の基



(基中、Q⁵、R³およびR⁴は請求項28記載のものを示す。)を示し、Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

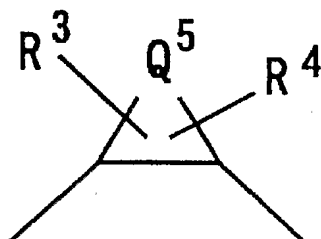
59. 下記の一般式(9)



(式中、Q²、R¹およびR²は、請求項28記載のものを示し、Q¹は、置換基を

有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

Q³は、下記の基



(基中、Q⁵、R³およびR⁴は請求項28記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D213/75, 401/12, 401/14, 409/12, 413/14, 417/12,
417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14,
519/00, 413/12, A61K31/428, 31/429, 31/4365, 31/437,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/75, 401/12, 401/14, 409/12, 413/14, 417/12,
417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14,
519/00, 413/12, A61K31/428, 31/429, 31/4365, 31/437,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/101927 A1 (PROTEOTECH, INC.), 11 December, 2003 (11.12.03), Compound RN: 633700-49-9 (Family: none)	1-27
P, X	JP 2003-183286 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 July, 2003 (03.07.03), (Family: none)	1-51, 54-59
P, X	WO 03/000657 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), & WO 03/000680 A1 & WO 03/016302 A1	1-51, 54-59

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11 March, 2004 (11.03.04)

Date of mailing of the international search report
30 March, 2004 (30.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16783

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/074774 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), & AU 2001046835 A & EP 1270557 A1 & NO 2002004766 A	1-27, 41-51, 54-57, 59
X	WO 00/64902 A2 (CHIROTECH TECHNOLOGY LTD.), 02 November, 2000 (02.11.00), Compound RN:174810-09-4 & US 6313320 B1	1-27, 54-57, 59
X	EP 947510 A1 (BASF AG.), 06 October, 1999 (06.10.99), Compound RN:245503-34-8 & DE 19814801 A & JP 11-322725 A	1-27, 54-57, 59
X	WO 99/32225 A2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY), 01 July, 1999 (01.07.99), Compound RN:172138-95-3 & US 6130349 A & US 2002/198383 A1 & US 6541655 B2 & US 2003/191340 A1 & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-27, 54-57, 59
X	WO 97/10853 A2 (INSTITUT F.ER DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH. ANDER FREIEN UNIVERSIT. T BERLIN), 27 March, 1997 (27.03.97), Compound RN:188987-58-8 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A	1-27, 54-57, 59
X	WO 01/058588 A1 (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION), 16 August, 2001 (16.08.01), Compound RN:169689-05-08 & US 2002/091280 A1 & US 6534657 B2 & EP 1257360 A1 & JP 2003-522162 A	1-27, 54-57, 59
X	JP 06-174919 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 24 June, 1994 (24.06.94), Compounds RN:160191-59-3, 160191-60-6 (Family: none)	1-27, 54-57, 59
P, X	WO 03/099276 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 04 December, 2003 (04.12.03), Compounds RN:630385-27-2, 630385-31-8	1-27, 41-51, 54-57, 59
P, X	WO 03/048158 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 12 June, 2003 (12.06.03), Compounds RN:536759-05-4, 536759-06-5	1-27, 41-51, 54-57, 59
P, X	WO 03/048081 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 12 June, 2003 (12.06.03), Compounds RN:536759-05-4, 536759-06-5	1-27, 41-51, 54-57, 59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16783

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/026652 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 03 April, 2003 (03.04.03), Compounds RN:503613-47-6, 503613-48-7	1-27, 41-51, 54-57, 59
P,X	WO 03/074531 A1 (ASTRAZENECA UK LTD.), 12 September, 2003 (12.09.03), Compounds RN:596845-99-7, 596846-00-3	1-27, 41-51, 54-57, 59
X	KIM, K.J. et al., "Chiral, metallomacrocycles", Bulletin of the Korean Chemical Society (1999), 20(12), pages 1387 to 1388, compounds RN:260993- 82-6, 260993-97-3	1-40, 54-59
X	IORIO, E.J. et al., "Highly sequence selective nonmacrocylic two armed receptors for peptides", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9(15), pages 2145 to 2150, compounds RN:247048- 44-8, 247048-42-6	1-40, 54-59
X	PANDEY, G.R. et al., "Interrelationship between anticonvulsant and enzyme inhibitor properties of N-methyl-N-[2-(1-arylthiocarbamido)] cyclopentyl]nitrobenzamides", Pharmacological Research Communications (1981), 13(1), pages 65 to 74, compounds RN:77051-80-0, 77051-81-1, 77051-82- 2, 77051-83-3, 77051-84-4, 77051-85-5, 77051-86-6, 77051-87-7, 77051-88-8, 77051-89-9, 77051-90-2, 77051-91-3, 77051-92-4	1-40, 54-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16783

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725,
31/497, 31/501, 31/502, 31/5025, 31/506, 31/517, 31/519,
31/5377, 31/55, A61P7/02, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00,
A61K31/695, 31/4436, C07F7/10

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725,
31/497, 31/501, 31/502, 31/5025, 31/506, 31/517, 31/519,
31/5377, 31/55, A61P7/02, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00,
A61K31/695, 31/4436, C07F7/10

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16783

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 52-53
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
These claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

As reported in "C. Documents considered to be relevant", a large number of the claimed compounds are publicly known and, therefore, it cannot be considered that there is a technical relationship among the claimed compounds involving any special technical features. Thus, it is recognized that the application has multiple inventions.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16783

Concerning the claimed compounds (in particular, claims 1 to 27 and claims 54 to 59), an extremely large number of compounds among them are publicly known. Therefore, it is highly difficult to present all of the cited documents in the international search report. Such being the case, only small part of the documents are presented in this international search report.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/75, 401/12, 401/14, 409/12, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, 413/12, A61K31/428, 31/429/, 31/4365, 31/437, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725, 31/497, 31/501, 31/502, 31/5025, 31/506, 31/517, 31/519, 31/5377, 31/55,			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/75, 401/12, 401/14, 409/12, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, 413/12, A61K31/428, 31/429/, 31/4365, 31/437, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725, 31/497, 31/501, 31/502, 31/5025, 31/506, 31/517, 31/519, 31/5377, 31/55,			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) STN/CAS			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
PX	WO 03/101927 A1 (PROTEOTECH, INC) 2003. 12. 11 RN:633700-49-9の化合物参照 (ファミリーなし)	1-27	
PX	JP 2003-183286 A (第一製薬株式会社) 2003. 07. 03 (ファミリーなし)	1-51, 54-59	
PX	WO 03/000657 A1 (第一製薬株式会社) 2003. 01. 03 & WO 03/000680 A1 & WO 03/016302 A1	1-51, 54-59	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 11. 03. 2004		国際調査報告の発送日 30. 3. 2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 守安 智	4 C 8 5 1 9
		電話番号 03-3581-1101	内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/074774 A1 (第一製薬株式会社) 2001. 10. 11 & AU 2001046835 A & EP 1270557 A1 & NO 2002004766 A	1-27, 41-51, 54-57, 59
X	WO 00/64902 A2 (CHIROTECH TECHNOLOGY LIMITED) 2000. 11. 02 RN:174810-09-4の化合物参照 & US 6313320 B1	1-27, 54-57, 59
X	EP 947510 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1999. 10. 06 RN:245503-34-8の化合物参照 & DE 19814801 A & JP 11-322725 A	1-27, 54-57, 59
X	WO 99/32225 A2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 1999. 07. 01 RN:172138-95-3の化合物参照 & US 6130349 A & US 2002/198383 A1 & US 6541655 B2 & US 2003/191340 A1 & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-27, 54-57, 59
X	WO 97/10853 A2 (INSTITUT F·ER DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSIT·T BERLIN) 1997. 03. 27 RN:188987-58-8の化合物参照 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A	1-27, 54-57, 59
X	WO 01/058588 A1 (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION) 2001. 08. 16 RN:169689-05-8等の化合物参照 & US 2002/091280 A1 & US 6534657 B2 & EP 1257360 A1 & JP 2003-522162 A	1-27, 54-57, 59
X	JP 06-174919 A (富士写真フイルム株式会社) 1994. 06. 24 RN:160191-59-3、160191-60-6等の化合物参照 (ファミリーなし)	1-27, 54-57, 59
PX	WO 03/099276 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2003. 12. 04 RN:630385-27-2、630385-31-8等の化合物参照	1-27, 41-51, 54-57, 59
PX	WO 03/048158 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2003. 06. 12 RN:536759-05-4、536759-06-5等の化合物参照	1-27, 41-51, 54-57, 59
PX	WO 03/048081 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2003. 06. 12 RN:536759-05-4、536759-06-5等の化合物参照	1-27, 41-51, 54-57, 59
PX	WO 03/026652 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2003. 04. 03 RN:503613-47-6、503613-48-7等の化合物参照	1-27, 41-51, 54-57, 59
PX	WO 03/074531 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 2003. 09. 12 RN:596845-99-7、596846-00-3等の化合物参照	1-27, 41-51, 54-57, 59

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））の続き

Int. Cl⁷ A61P7/02, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00, A61K31/695, 31/4436,
C07F7/10

B. 調査を行った分野

Int. Cl⁷ A61P7/02, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 43/00, A61K31/695, 31/4436,
C07F7/10

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	KIM, K. J., 他, "Chiral, metallomacrocycles" Bulletin of the Korean Chemical Society (1999), 20(12), pp138 7-1388 RN:260993-82-6及び260993-97-3の化合物	1-40, 54-59
X	IORIO, E. J., 他, "Highly sequence selective nonmacrocylic two- armed receptors for peptides" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9(15), pp21 45-2150 RN:247048-44-8及び247048-42-6の化合物	1-40, 54-59
X	PANDEY, G. R., 他, "Interrelationship between anticonvulsant and enzyme inhibitor properties of N-methyl-N-[2-(1- arylthiocarbamido)]cyclopentyl]nitrobenzamides", Pharmacological Research Communications (1981), 13(1), pp65- 74 RN:77051-80-0、77051-81-1、77051-82-2、77051-83-3、77051-84- 4、77051-85-5、77051-86-6、77051-87-7、77051-88-8、77051-89- 9、77051-90-2、77051-91-3及び77051-92-4の化合物	1-40, 54-59

請求の範囲（特に、第1項～第27項、第54項～第59項）の化合物に係る発明に関し、それらの化合物の内、極めて多数の化合物が公知であって、その全ての引用文献を国際調査報告に記載することは極めて困難である。従って、この国際調査報告では、そのごく一部のみを記載している。

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 52-53 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

「C. 関連すると認められる文献」の欄に記載されているように、請求の範囲に記載された化合物の多数が公知であって、請求項に記載された化合物群が、特別な技術的特徴を含む技術的關係にあるものとは認めることができず、複数の発明が記載されているものと認める。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。